Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
(Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch)
und dem Pathologischen Institut des Kreiskrankenhauses Reutlingen
(Chefarzt: Dr. G. Nothwang)

Zur vergleichenden Histomorphologie der Primärtumoren und der axillären Lymphknoten bei Carcinomen der weiblichen Brustdrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Zbigniew S. Pawlowski
aus Chelm/Polen

1983

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
(Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch)
und dem Pathologischen Institut des Kreiskrankenhauses Reutlingen
(Chefarzt: Dr. G. Nothwang)

Zur vergleichenden Histomorphologie der Primärtumoren und der axillären Lymphknoten bei Carcinomen der weiblichen Brustdrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Zbigniew S. Pawlowski
aus Chelm/Polen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. F. Bachmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kunz

Meinem deutschen Freund und Lehrer
Herrn Dr. med. Günter Nothwang
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	S. 2
II.	Material und Methodik	S. 5
III.	Ergebnisse	S. 8
	1. Pathologisch-histologische Vorbemerkungen	S. 8
	2. Fotografische Abbildungen zur Histologie der Carcinomtypen und der Veränderungen in den axillären Lymphknoten	S. 13
	3. Ergebnistabellen	S. 43
IV.	Diskussion	S, 65
V.	Zusammenfassung	S. 80
VI.	Literaturverzeichnis	S. 81

Einleitung

Das Mamma-Carcinom ist in den Industrieländern zum häufigsten Krebs der Frau geworden (2). Die vormals erheblich häufigeren Genitalcarcinome sind demgegenüber sowohl relativ als auch absolut seltener geworden. Es gelingt zunehmend - abgesehen von den Ovarial-Carcinomen - Genital-Carcinome durch routinemäßige Vorsorgeuntersuchungen in den Früh- bzw. Vorstadien zu erfassen. Diese Möglichkeit ist auch grundsätzlich beim Mamma-Carcinom gegeben. Die Zunahme der Erkrankungen an Carcinomen der weiblichen Brustdrüse ist jedoch nur zum kleinen Teil durch die erweiterten Möglichkeiten in der Frühdiagnostik bedingt. Als Grund für diese Zunahme wird die erhöhte Lebenserwartung in den Industrieländern angeführt. In regionaler Unterschiedlichkeit findet sich bei Frauen eine Zunahme der Erkrankungen bei abnehmender Geburtenrate und Rückgang der Stillfähigkeit und Stilldauer. Schließlich werden die mannigfaltigen medikamentösen Eingriffe in den weiblichen Hormonhaushalt als Kofaktoren der Genese des Mamma-Carcinoms angesehen.

Obwohl die allgemeine Prognose des Mamma-Carcinoms derzeit vor allem durch eine vermehrte Erfassung von Früh- und Vorstadien zu verbessern ist, gelingt dies nur zum geringen Teil. Abgesehen von der klinischen Untersuchung - Inspektion und Palpation - , die zur Frühdiagnostik weitgehend untauglich ist, kann derzeit allein die Mammographie mit einiger Sicherheit zur Verbesserung der Diagnostik beitragen. Schwierigkeiten und Grenzen treten auch bei der Mammographie auf (Strahlenbelastung der Patientin, Beurteilbarkeit des Drüsenkörpers). Andere nicht-invasive Methoden, wie beispielsweise die Thermographie, sind beim gegenwärtigen Stand der

Technik zur Frühdiagnostik ungeeignet.(2).

Auch durch die Einführung der Feinnadelaspirationsbiopsie sind diagnostische Verbesserungen nur in Kombination mit anderen Verfahren möglich (2). Hauptbedingung für den Einsatz der Feinnadelbiopsie ist die Palpierbarkeit einer Veränderung, was bei Tumoren unter einem Zentimeter nur in Ausnahmefällen möglich ist.

Gradmesser für die Validität aller Methoden bleibt die histologische Diagnose am Biopsiematerial. Im Allgemeinen schließt sich an die Diagnose eines infiltrierenden Mamma-Carcinoms stereotyp die Ablatio mammae mit axillärer Lymphonodektomie an. Die Frage, ob eine postoperative Bestrahlung durchzuführen ist, hängt im wesentlichen von der Größe des Primärtumors und dem Befall der regionalen Lymphknoten ab. Weitgehend unberücksichtigt bleibt hierbei die histologische Struktur (Typing) des Primärtumors, der Differenzierungsgrad von Carcinomstruktur und Carcinomzellen (Grading) sowie eine Reihe weiterer morphischer Kriterien im Tumor selbst, im umgebenden Stroma und im restlichen Drüsenkörper.

Histologisch tritt das Mamma-Carcinom, abgesehen von einer kleinen Zahl streng definierter Typen, zum weit überwiegenden Teil in Mischformen auf, die szirrhöse, medulläre, adenoide und andere Strukturen enthalten. Dieser Mischtypus wird zum Beispiel in der WHO-Nomenklatur (World-Health-Organization) als "Carcinom ohne spezielle Differenzierung" bezeichnet.

Im Bereich der regionalen Lymphknoten ist vor allem der qualitative und weniger der quantitative Tumornachweis therapierelevant. Ebenso wie im Primärtumor fallen dem Morphologen bei der histologischen Untersuchung axillärer Lymphknoten beim Mamma-Carcinom eine

Reihe struktureller Veränderungen auf, die mit einer besonderen individuellen Reaktionsweise des lymphatischen Apparates der Patientin in Zusammenhang gebracht wurden. Nachdem durch eine Reihe von Untersuchungen angenommen werden kann, daß der Aktivierung des T- bzw. des B-Systems bestimmte Areale in den Lymphknoten entsprechen, zeigten Vergleiche mit der Überlebensrate bei Mamma-Carcinomen, daß der Nachweis derartiger reaktiver Veränderungen mit einer besseren Prognose verbunden war. Diesen Regionen entspricht die Gesamtheit der proliferierten Sinushistiocyten ("Sinushistiocytose") bzw. die Aktivierung der parazentralen Areale der Lymphfollikel("follikuläre Hyperplasie").

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, durch zusätzliche rein morphologische Kriterien im Primärtumor - vor allem bei der inhomogenen Gruppe der Carcinome ohne spezielle Differenzierung - und in den axillären Lymphknoten eine weitergehende Differenzierung zu erreichen und diese mit anderen, an der Prognose orientierten Veränderungen zu vergleichen.

II. Material und Methodik

Zur morphologischen Analyse wurden 105 Mamma-Carcinom-Fälle aus den Jahren 1976 und 1977, die in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen operiert wurden, herangezogen. Ausgewertet wurden ausschließlich primäre Mamma-Carcinome, bei denen eine Ablatio mammae mit axillärer Lymphonodektomie durchgeführt worden war. In sämtlichen Fällen war der Operation eine mammographische Untersuchung vorausgegangen. Die Indikation zur Ablatio mammae wurde durch den Carcinom-Nachweis im intraoperativen Schnellschnittverfahren (Gefrierschnitt-Technik) gestellt.

Bei der Operation wurde ein den individuellen Größenverhältnissen entsprechender spindeliger Hautanteil mit der Mammille entfernt. Darüberhinaus wurde der Drüsenkörper mit dem umgebenden Fettgewebe bis zur Faszie des Musculus pectoralis major abpräpariert.

Unmittelbar postoperativ wurde das Operationspräparat in 4%iges Formalin eingebracht. Nach 24- bis 48-stündiger Fixierung wurden die Präparate in 0,5 bis 1 cm breiten Scheiben lammelliert. Besonderer Augenmerk wurde dabei dem Biopsiehöhlenrand gewidmet. Sofern hier noch Carcinomgewebe nachgewiesen wurde, war der Durchmesser dieses Carcinomanteils der Größe des im Biopsiematerial enthaltenen zuzuaddieren.

Die Aufarbeitung des axillären Fettbindegewebskörpers erfolgte in ähnlicher Weise, wobei die Schnittführung in 0,5 cm breiten Stufen erfolgte und jede den palpierenden Fingerkuppen als Resistenz imponierende Veränderung zur histologischen Untersuchung gelangte. So konnten die entfernten Lymphknoten histologisch exakt gezählt werden. Bei sehr großen Lymphknoten jedoch und bei solchen, die durch Tumor-

befall verbacken waren, dürften in Einzelfällen Mehrfachschnitte durch ein-und denselben Lymphknoten vorgelegen haben.

Die Fälle wurden nach den folgenden Gesichtspunkten analysiert:

A. Klinisch-anamnestische Parameter:

1. Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Operation (in Dekaden, z.B. 41. Lebensjahr = 5. Dekade)

B. Pathologisch-anatomische Kriterien:

MAKROSKOPISCH:

1. Maximale Ausdehnung des Tumors (in cm)
2. Zahl der entfernten Lymphknoten in Zahlgruppen (bis 5, 6 - 10, 11 - 15, über 15 Lymphknoten)

HISTOLOGISCH:

I. In der Mamma:

1. Histologische Klassifikation nach der WHO-Nomenklatur
2. Histologische Klassifikation nach BÄSSLER (2)
3. Malignität nach BLOOM (9), (Grad I, II, III)
4. Reaktion des Tumorstromas:
   - desmoplastische Reaktion (Kollagenfaservermehrung)
   - lympho-plasmazelluläre Infiltration des Stromas
5. Tumoreinbruch ins Lymphgefäßsystem
6. Histologischer Kalknachweis
   - Beschaffenheit des Kalkes (grobschollig, feingranulär)
   - Verteilung des Kalkes (im Stroma, im Epithelproliferat)

II. In den Lymphknoten:

1. Zahl der Lymphknoten
2. Reaktion der nicht-befallenen Lymphknoten
   - follikuläre Hyperplasie
   - Sinushistiocytose
   - follikuläre Hyperplasie und Sinushistiocytose
   - verwaschene Strukturen
   - regressive Veränderungen (Fettvakatwucherung und Fibrose)
3. Reaktion der befallenen Lymphknoten
   - Unterteilung analog 2.
4. Beziehungen des metastatischen Carcinomgewebes zur Lymphknoten-Kapsel
   - Kapseldurchbruch
   - Lymphangiosis carcinomatosa
   - Weichteilmetast asen

Die Ergebnisse wurden in N-Zahl und prozentualem Anteil wiedergegeben. Die Differenzen der verglichenen Werte wurden mit dem CHI-Quadrat-Test auf Signifikanz (95%) überprüft.

III. Ergebnisse

1. Pathologisch-histologische Vorbemerkungen:

Seit Einführung der WHO-Nomenklatur (SCARFF und TORLONI, 1968, s. 2) sind die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren zunehmend vergleichbar geworden. Leider gibt es beim Mamma-Carcinom keine verbindliche Nomenklatur, sodaß in Publikationen stets mit nomenklatur-bedingten Divergenzen und Überschneidungen der verschiedenen Carcinomtypen zu rechnen ist.

Die histologische Einteilung wurde in der vorliegenden Arbeit nach der WHO-Nomenklatur und nach einer von BÄSSLER (2) vorgeschlagenen durchgeführt. Die BÄSSLER'sche Nomenklatur sieht folgende Unterteilung vor:

A. Ductale Carcinome:
   1. Ductales,invasives Carcinom
      a) solides, szirrhöses und medulläres Carcinom
      b) adenomatöses Carcinom
      c) anaplastisches Carcinom
      d) inflammatorisches Carcinom
   2. Intraductales Carcinom (nichtinvasiv)
   3. Spezielle Differenzierungsformen
      a) muzinöses Carcinom (gelatinöses Carcinom)
      b) medulläres Carcinom mit lymphoidem Stroma
      c) adenoid-zystisches Carcinom
      d) tubuläres Carcinom
      e) apokrines Carcinom
      f) Carcinom mit sekretorischer Aktivität
      g) Plattenepithelcarcinom
      h) Carcinome mit mesenchymaler und sarkomatöser Aktivität

B. Lobuläre Carcinome

1. Sog. Carcinoma lobulare in situ

2. Invasives lobuläres Carcinom

Demgegenüber steht die WHO-Einteilung, die auf einer Analyse von 579 Fällen beruht und von SCARFF und TORLONI 1958 vorgelegt wurde:

I. Intraductales und intralobuläres nichtinfiltrierendes Carcinom (Carcinoma in situ)

II. Infiltrierendes Carcinom ohne spezielle Differenzierung

III. Spezielle histologische Varianten des Carcinoms:

a) medulläres Carcinom

b) papilläres Carcinom

c) cribriformes Carcinom

d) muköses Carcinom

e) lobuläres Carcinom

f) Plattenepithelcarcinom

g) Morbus Paget

h) Carcinome aus zellulären intrakanalikulären Fibroadenomen

Beim Vergleich dieser Einteilungen fällt auf, daß die BÄSSLER'sche durch eine erweiterte Differenzierung, die WHO-Nomenklatur durch logische Knappheit besticht. Papilläre Carcinome, cribriforme Carcinome und Carcinome aus Fibroadenomen, die in der WHO-Nomenklatur gesondert geführt werden, werden in der BÄSSLER'schen Nomenklatur nicht genannt. Demgegenüber tauchen in der WHO-Nomenklatur anaplastische Carcinome, adenoid-zystische Carcinome, tubuläre und apokrine Carcinome sowie Carcinome mit sekretorischer Aktivität und Carcinome mit mesenchymaler und sarkomatöser Aktivi-

tät der BÄSSLER'schen Einteilung nicht auf.

Im Folgenden sollen die histologischen Bilder der in der eigenen Untersuchung gefundenen Carcinomtypen kurz charakterisiert werden:

Während die besonders differenzierten Carcinome beider Einteilungen weitgehend übereinstimmen, sind Carcinome ohne spezielle Differenzierung der WHO und die soliden, szirrhösen und medullären Carcinome nach BÄSSLER nicht in allen Fällen kongruent, zumal besonders im Grenzgebiet der medullären Carcinome, die in der BÄSSLER'schen Nomenklatur auch in Kombination mit soliden, szirrhösen Anteilen der großen Gruppe der ductalen Carcinome zugerechnet werden, ein Teil ebenso gut zu den medullären Carcinomen gezählt werden kann. Nach BÄSSLER handelt es sich bei diesem Mischtyp um das Mamma-Carcinom schlechthin, das durch mehr oder weniger breite Zellstränge mit unterschiedlich ausgeprägter Stromareaktion ausgezeichnet ist. Wenn auch, wie HAAGENSEN (29) gefunden hat, eine weitergehende Differenzierung dieser Gruppe prognostisch unerheblich ist, finden sich histologisch recht unterschiedliche Bilder. Besonders vom szirrhösen Carcinom ist bekannt, daß das umgebende Stroma zur Kollagenfaserbildung angeregt wird, wobei häufig eine radiärstrahlige Struktur entsteht, die röntgenologisch charakteristische Sternfiguren erzeugt (11). Durch die Kollagenisierungen im Tumor werden auch die Schrumpfungsvorgänge mit Verziehungen im Drüsenparenchym und Retraktionsphänomenen in der Haut erklärbar. Im Gegensatz zum medullären Carcinom oder der medullären Komponente dieser Gruppe zeigt das rein szirrhöse Carcinom keine lymphoplasmazelluläre und histiozytäre Reaktion im Carcinomrand.

Wie der Name ausdrückt, sind die m e d u l l ä r e n Carcinome von markähnlicher Konsistenz, was auf einen hohen Zellgehalt hinweist. Sie können kirsch- bis pflaumengroßen, bisweilen gekapselten Tumorknoten auftreten oder auch in verzweigten Strängen wachsen (Abb. 3a , S. 19). Die atypischen Epithelien haben in etwa die Größe von Ductusepithelien und zeigen v.a. prominente Nucleoli. Typisch für medulläre Carcinome sind lymphoplasmazelluläre Infiltrate im umgebenden Stroma. Dieser Carcinomtyp zeigt einen etwas günstigeren Verlauf als die Gruppe der Carcinome ohne spezielle Differenzierung (53).

Das m u z i n ö s e Carcinom (Gallertcarcinom), zeichnet sich wie die verschleimten Carcinome des Magen-Darm-Traktes durch eine übermäßige Produktion von Muzin aus. Dabei kommt es in unterschiedlicher Ausdehnung zum Untergang der atypischen Epithelien in Schleimseen, durch die sie vom gefäßführenden Bindegewebe abgeschnitten werden (Abb. 6a , S. 25). Diese muzinösen Carcinome sind selten (etwa 1-2% aller Mamma-Carcinome, nach von ALBERTINI 1974, s. 2). Wie das rein medulläre Carcinom, so zeigt auch das muzinöse Carcinom selten Metastasierungen und eine hohe 5-Jahres-Überlebensrate. Aufgrund einer Literaturzusammenstellung gibt BÄSSLER (2) die 5-Jahres-Überlebensrate beim rein muzinösen Carcinom mit 73,2% an.

Eine Sonderform unter den besonders differenzierten Mamma-Carcinomen nimmt das infiltrierende t u b u l ä r e Carcinom ein, das einer Grenzform zwischen einem differenzierten drüsenbildenden Carcinom und der sklerosierenden Adenose entspricht (15, 50) (Abb. 9a , S. 31). Es zeichnet sich durch eine günstige Prognose aus.

Eine Sonderform, die in der WHO-Einteilung ebenfalls nicht aufgeführt

ist, stellt das apokrine Carcinom dar, das im allgemeinen unter 1% der Mamma-Carcinome ausmacht (1). Es zeigt histologisch und zytologisch große Ähnlichkeiten mit den sog. apokrinen Metaplasien der Ductusepithelien. Charakteristisch sind granuläre Einschlüsse im Zytoplasma sowie große prominente Nucleoli. Partielle apokrine Metaplasien beim Mamma-Carcinom sind wesentlich häufiger als die Reinformen.

Ein histologischer Carcinomtyp, der wohl in der WHO-Nomenklatur, nicht jedoch bei der BÄSSLER'schen Einteilung genannt ist, ist das cribriforme Carcinom, das in Reinform extrem selten sein dürfte (1), während cribriforme Wachstumsmuster vor allem bei den intraductalen In - Situ - Carcinomen häufig sind und gelegentlich Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von atypischen nichtinvasiven epithelialen Proliferationen (Mastopathie III nach PRECHTEL s. 2) bereiten. Fortgeschrittenere Fälle sind unter die ductalen invasiven Carcinome einzuordnen, die oft mit comedoartigen zentralen Tumor - nekrosen verbunden sind (Abb. 5a , S.23).

Das adenoid - zystische Carcinom BÄSSLER's ist ein sehr seltenes hochdifferenziertes Adenocarcinom (2), das mitunter große Zysten bildet, langsam wächst und eine günstige Prognose zeigt.

Schließlich sei unter den besonders differenzierten Formen das Plattenepithel - Carcinom genannt, das in Reinform extrem selten ist. Häufiger dürfte es sich nach AZZOPARDI (1) um fehlinterpretierte Plattenepithelmetaplasien vor allem bei medullären Carcinomen handeln. Jedenfalls stellt es eine besondere Differenzierung dar, weshalb seine Einordnung in diese Gruppe gerechtfertigt er-

scheint (Abb.7 , S. 26).

Auf die morphologischen Besonderheiten der Lymphknoten wird in Teil IV im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse eingegangen werden.

2. Fotografische Abbildungen zur Histologie der Carcinomtypen und der Veränderungen in den axillären Lymphknoten

Abb. 1a: Szirrhöses Mamma-Carcinom: Aus ein bis zwei Zell agen bestehende Stränge atypischer Epithelien, die von einem faserigen Stroma umgeben sind. Deutliche Zell- und Kernpolymorphien. Histologie-Nr. 1499/76. Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 1b: Szirrhöses Mamma-Carcinom: Ausschnitt aus einem anderen Areal desselben Falles (Histologie-Nr. 1499/76). Lymphangiosis carcinomatosa. Carcinomabsiedelungen innerhalb erweiterter Lymphgefäße. Daneben erkennt man eine deutliche Kollagenfaservermehrung im umgebenden Stroma. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

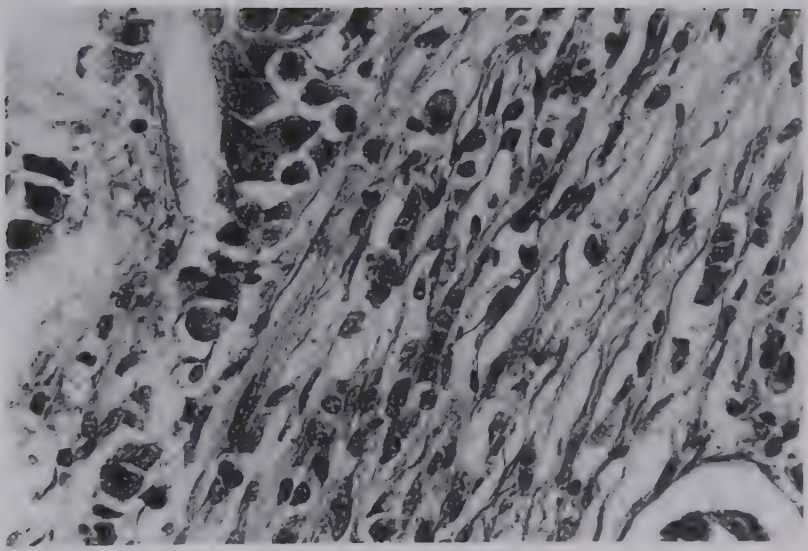

Abb. 1a

Abb. 1b

Abb. 2a: Infiltrierendes, wenig differenziertes Mamma-Carcinom: Es findet sich eine diffuse entzündungsähnliche Infiltration kleiner atypischer Zellelemente (CA). Daneben erkennt man eine carcinomunabhängige Gangadenose (GA). Histologie-Nr. 1709/77. Vergrößerung 100 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 2b: Wenig differenziertes Mamma-Carcinom. Ausschnitt aus demselben Fall wie bei Abb. 2a: Völlig ungeordnet infiltrierende, teils aggregierte, teils isolierte Zellelemente. Spärliche Kollagenfaserbildung (KF). Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 2a

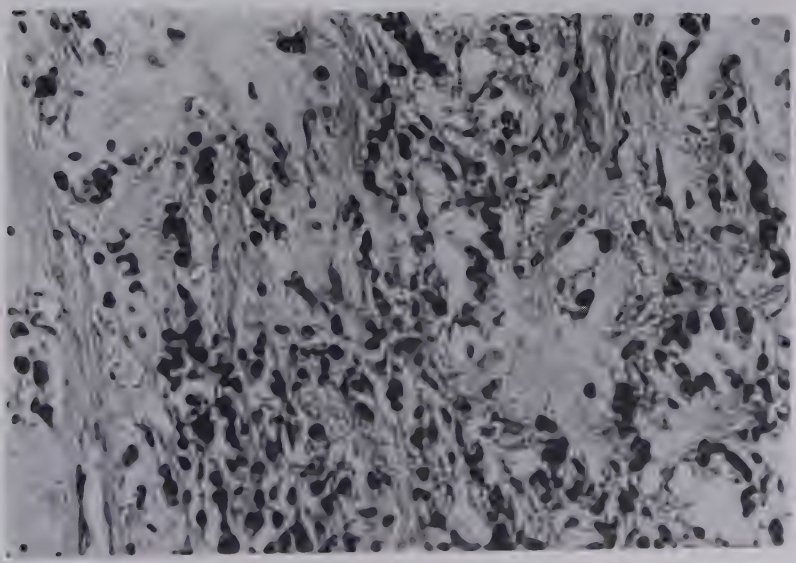

Abb. 2b

Abb. 3a: Medulläres Mamma-Carcinom: Breite, solide Zellstränge und -nester, die durch dünne kollagenfaserige Septen getrennt werden. Man erkennt verhältnismäßig große Tumorzellen, zum Teil von epitheloidem Aussehen. Histologie-Nr. 2150/76. Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 3b: Medulläres Mamma-Carcinom. Ausschnitt aus dem Randbezirk desselben Falles wie Abb. 3a. Bandförmige und diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltrate, die das Carcinom zum intakten Mammagewebe abgrenzen. Histologie-Nr. 2150/76. Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

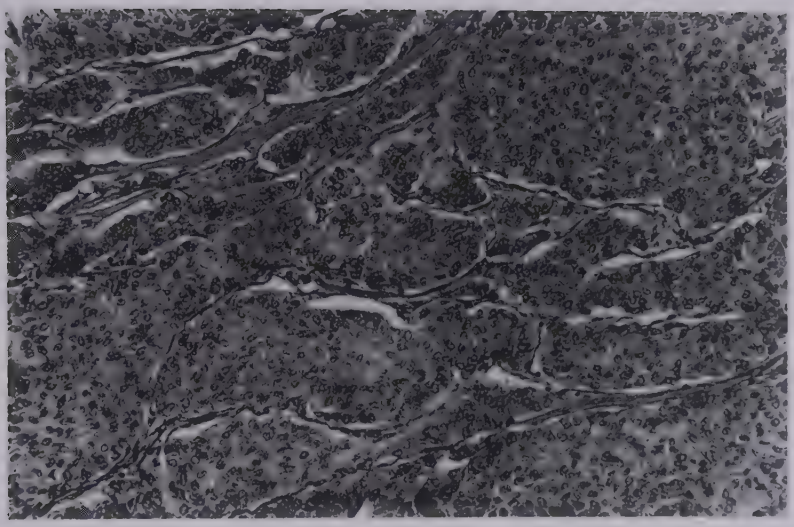

Abb. 3a

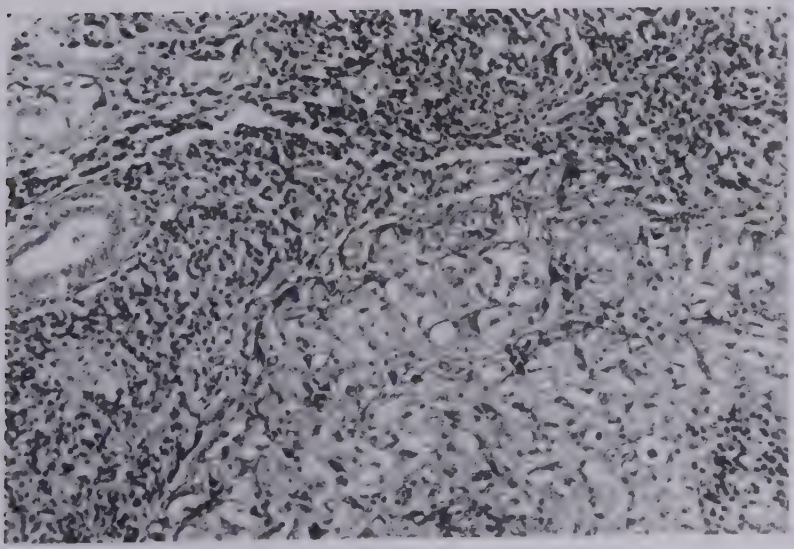

Abb. 3b

Abb. 4a: Papilläres Mamma-Carcinom: An einem dünnen bindegewebigem Strang (St) aufgereihte atypische Epithelien, die in einer zystischen Hohlraumbildung zu liegen scheinen. Wenig gefäßführendes Bindegewebe. Histologie-Nr. 1255/76. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 4b: Papilläres Mamma-Carcinom. Ausschnitt aus demselben Fall wie bei Abb. 4a. Verkalkungsbezirk (K), der eindeutig dem epithelialen Proliferat zuzuordnen ist. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

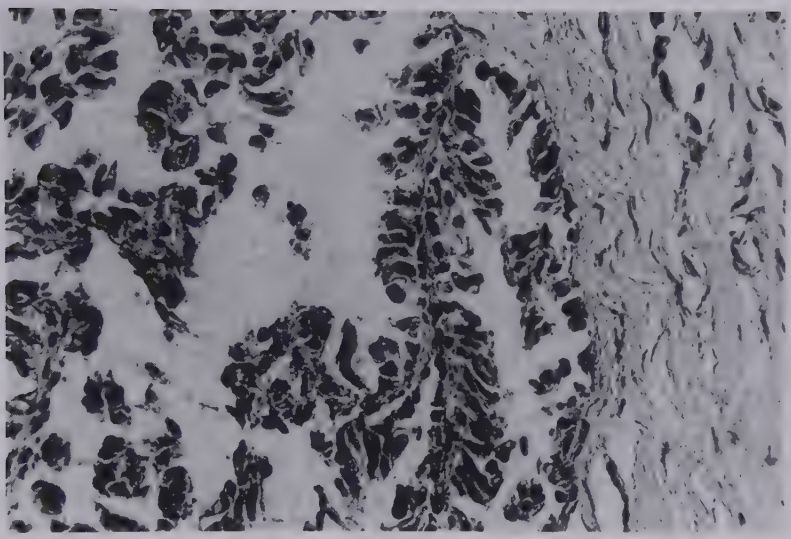

Abb. 4a

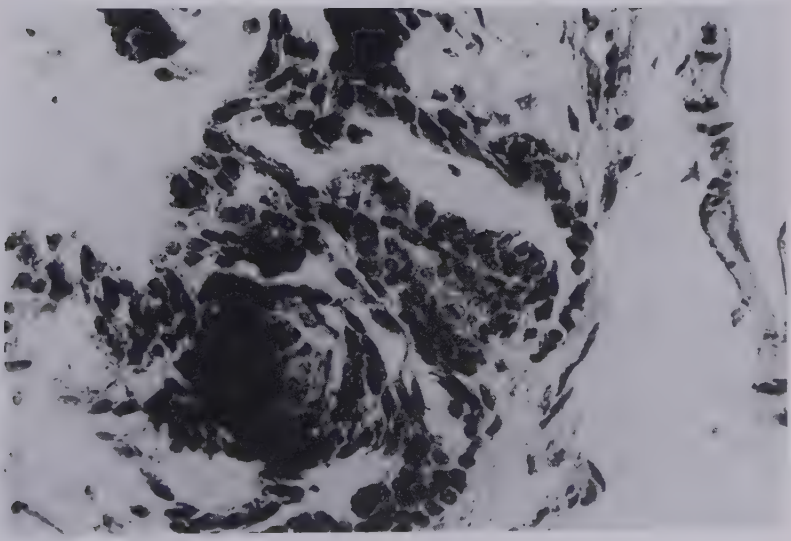

Abb. 4b

Abb. 5a: Cribriformes Mamma-Carcinom. Teilweise erhaltene Basalmembranen(BM). Carcinomatöse Zellnester mit charakteristischen rundlichen Lücken (L). Comedoartige zentrale Nekrosen (N). Histologie-Nr. 600/76. Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 5b: Cribriformes Mamma-Carcinom: Ausschnitt aus demselben Fall wie in Abb. 5a: Beginnende Ausbildung der rundlichen Lücken (L). Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

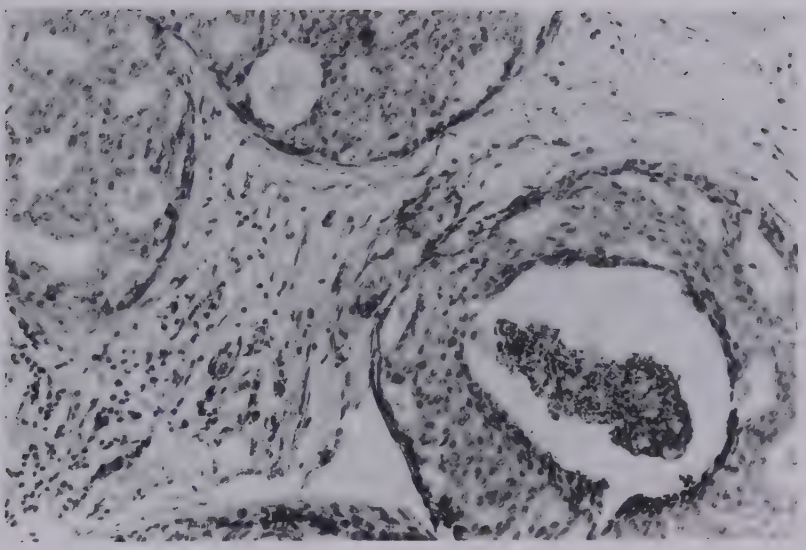

Abb. 5a

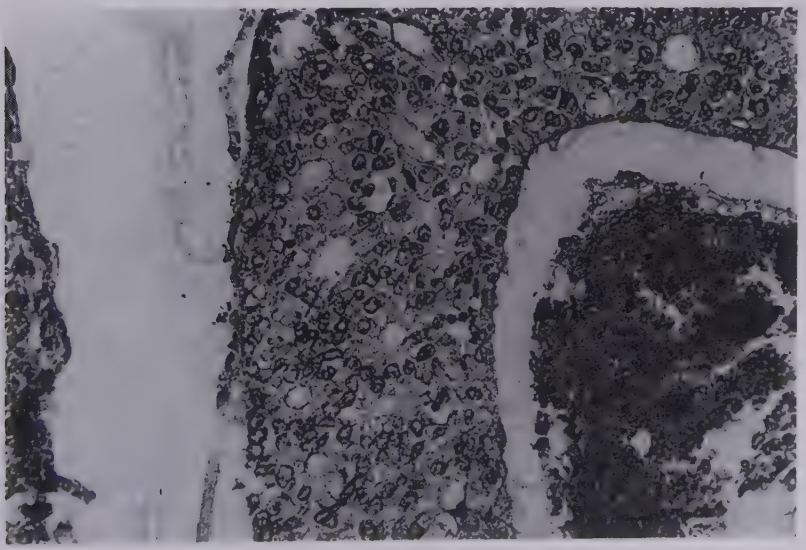

Abb. 5b

Abb. 6a: Muzinöses Mamma-Carcinom: Isolierte Carcinomzellen von Schleimmassen (Schl) umgeben. Histologie-Nr. 1366/76. Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 6b: Muzinöses Mamma-Carcinom: Uniforme atypische Epithelien mit deutlicher Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten der Kerne. Nekrotische Carcinomzellen in den Schleimmassen (N). Histologie-Nr. 1366/76. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

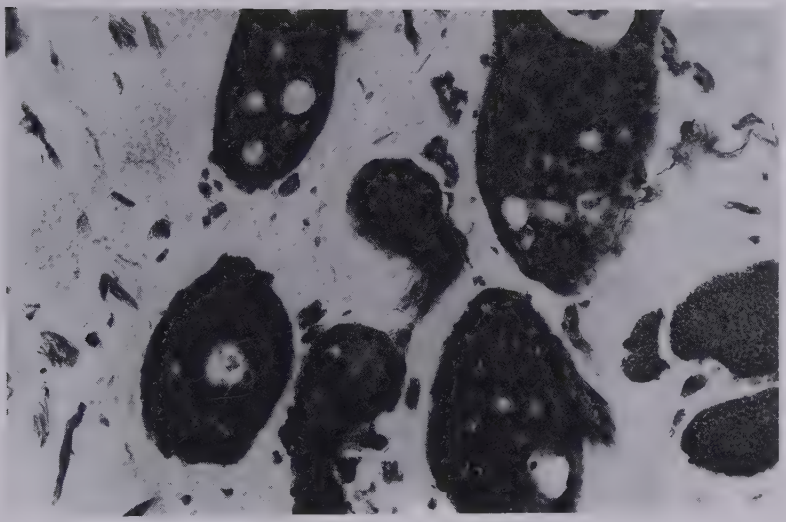

Abb. 6a

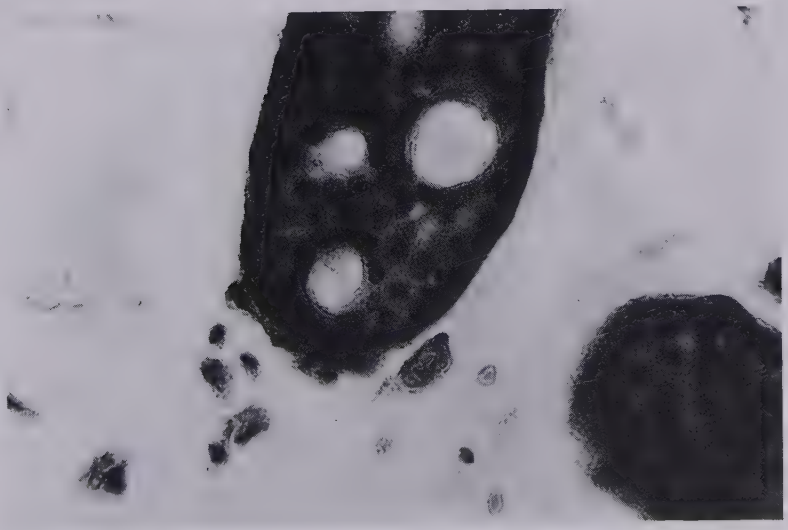

Abb. 6b

Abb. 7: Plattenepithel-Carcinom der Mamma: Stellenweise zwiebelschalenartig angeordnete atypische Plattenepithelien. Im angrenzenden Stroma erkennt man diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Histologie-Nr. 2805/78. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

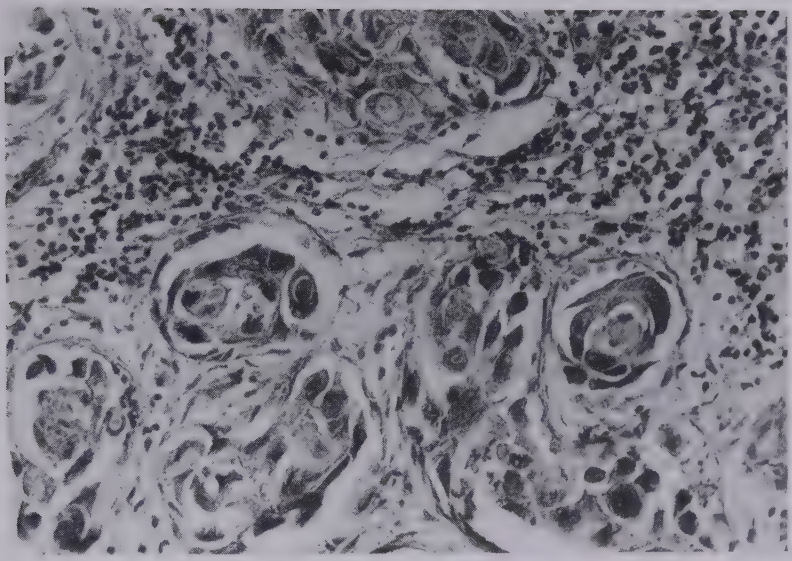

Abb. 7

Abb. 8a: Wenig differenziertes (szirrhöses) Mamma-Carcinom. Zwischen den atypischen Epithelien erkennt man reichliche kollagene Faserbündel (desmoplastische Stromareaktion (DS)). Histologie-Nr. 1559/77. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 8b: Lymphknoten-Metastase des wenig differenzierten Mamma-Carcinoms mit gleichem Differenzierungsgrad wie im Primärtumor in der Mamma. Auch hier erkennt man isolierte atypische Zellelemente ohne jede differenzierte Tumorstruktur. Histologie-Nr. 1559/77. Vergrößerung 100 x. Hämatoxilin-Eosin.

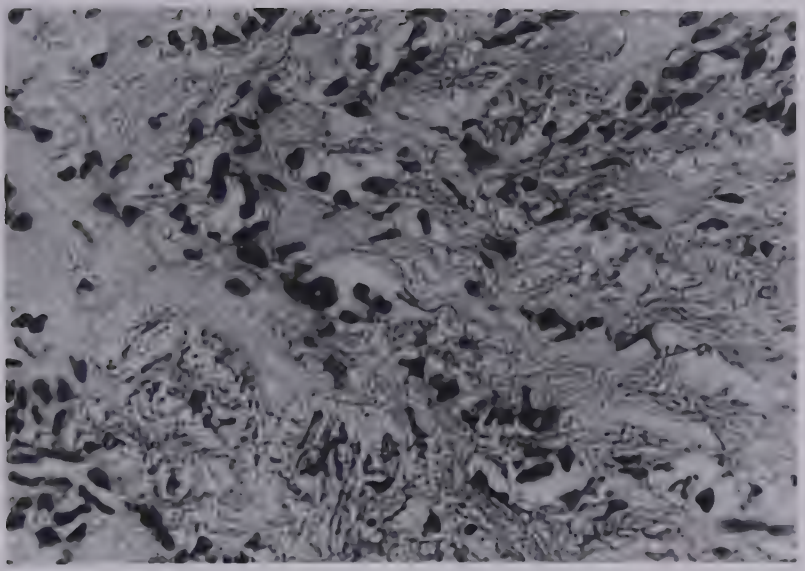

Abb. 8a

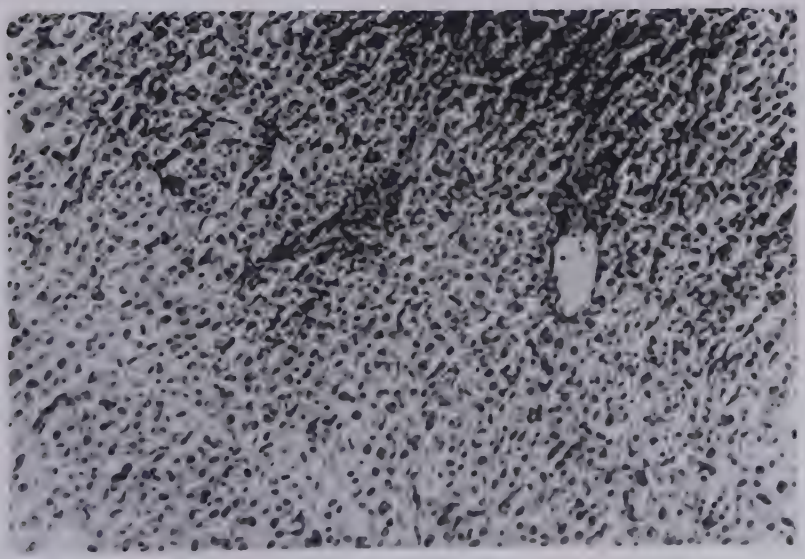

Abb. 8b

Abb. 9a: Infiltrierendes hochdifferenziertes Mamma-Carcinom: Hier finden sich überwiegend adenoide (Ad) Formationen. Histologie-Nr. 2149/76. Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 9b: Lymphknotenmetastase mit niedrigerem Differenzierungsgrad als im primären Tumor in der Mamma. Anstelle adenoider Strukturen finden sich hier solide Formationen ohne differenzierte Tumorstruktur. Histologie-Nr. 2149/76. Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

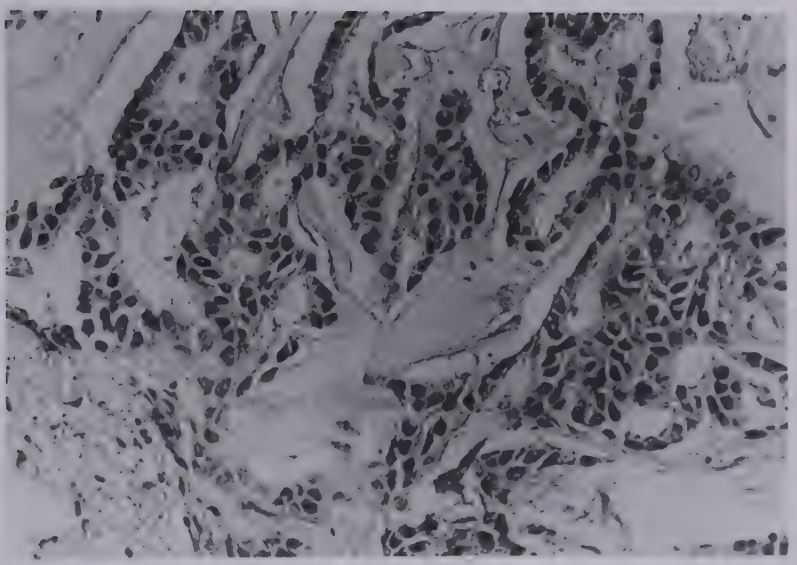

Abb. 9a

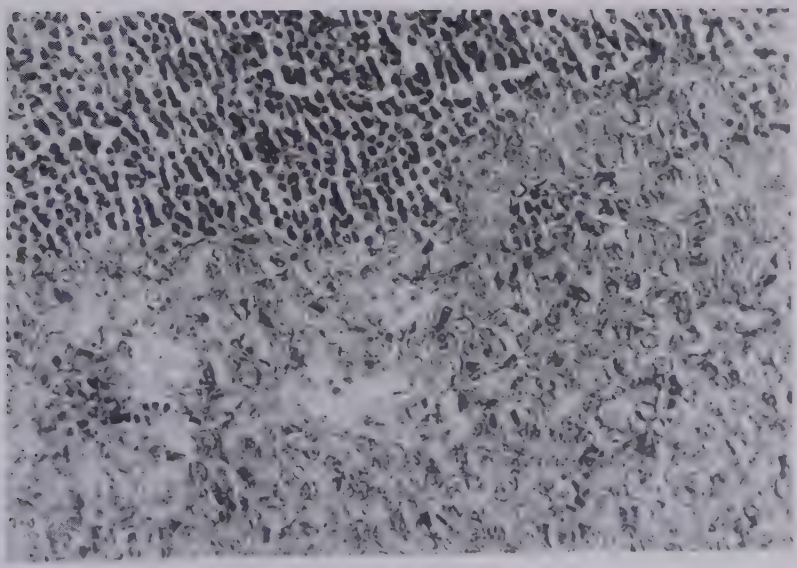

Abb. 9b

Abb. 10a: Wenig differenziertes Mamma-Carcinom. Schmale Bänder atypischer Zellen in einem desmoplastischen Stroma. Histologie-Nr. 1709/77. Vergrößerung 100 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 10b: Axilläre Lymphknotenmetastase mit hohem Differenzierungsgrad. Es handelt sich um denselben Fall wie bei Abb. 10a. Im Gegensatz zu den nicht-differenzierten, rein szirrhösen Strukturen im Primärtumor, enthalten die Lymphknotenmetastasen hochdifferenzierte adenoide bis tubuläre Strukturen. Histologie-Nr. 1709/77. Vergrösserung 100 x. Hämatoxilin-Eosin.

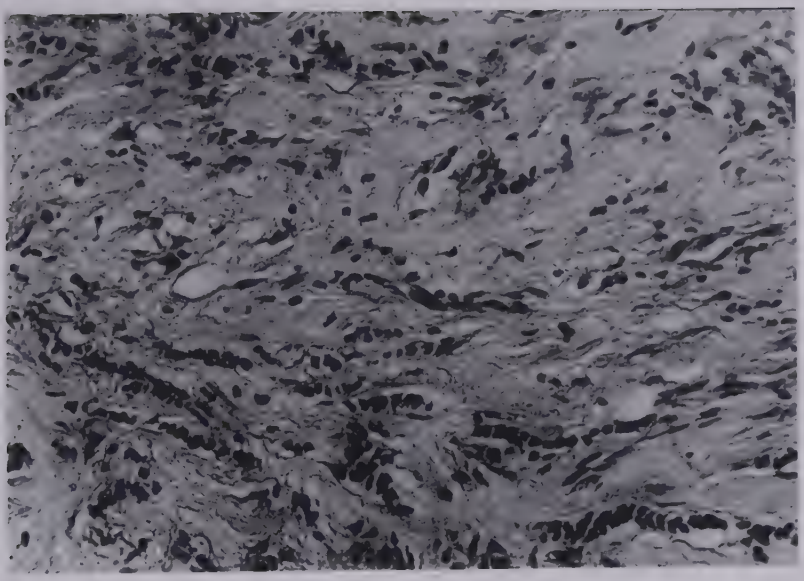

Abb. 10a

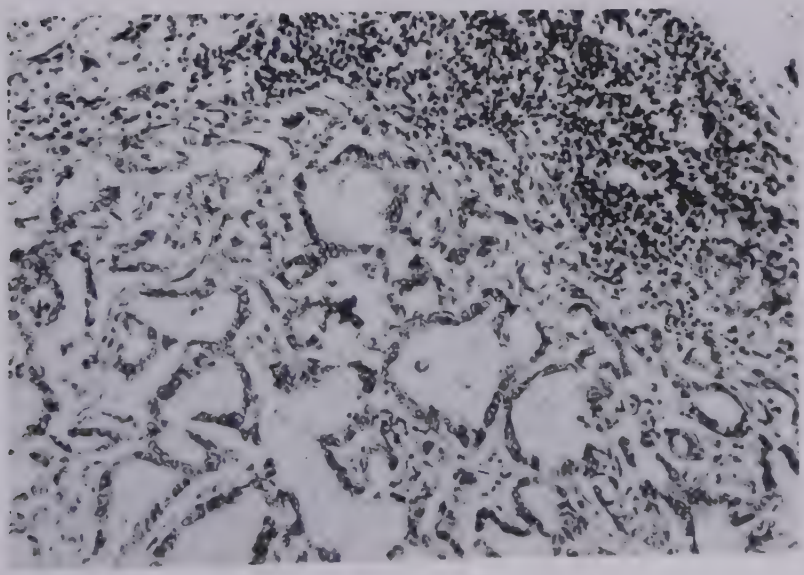

Abb. 10b

Abb. 11a: Lymphknotenmetastase eines Mamma-Carcinoms mit Einbruch ins Lymphgefäßsystem. Inmitten erweiterter Lymphspalten sieht man unterschiedlich zellreiche Carcinomnester (Ly). Histologie-Nr. 2150/76. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 11b: Lymphknoten-Metastase eines Mamma-Carcinoms mit Infiltration der Lymphknotenkapsel (K). Histologie-Nr. 2150/76. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

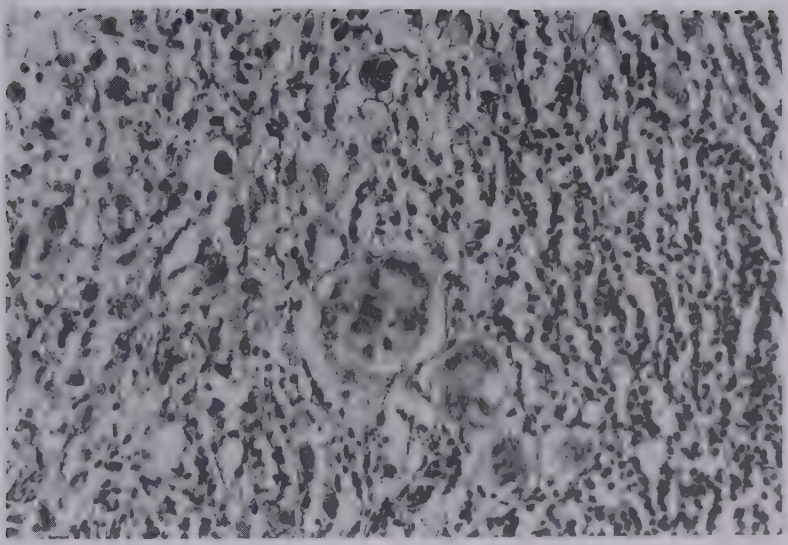

Abb. 11a

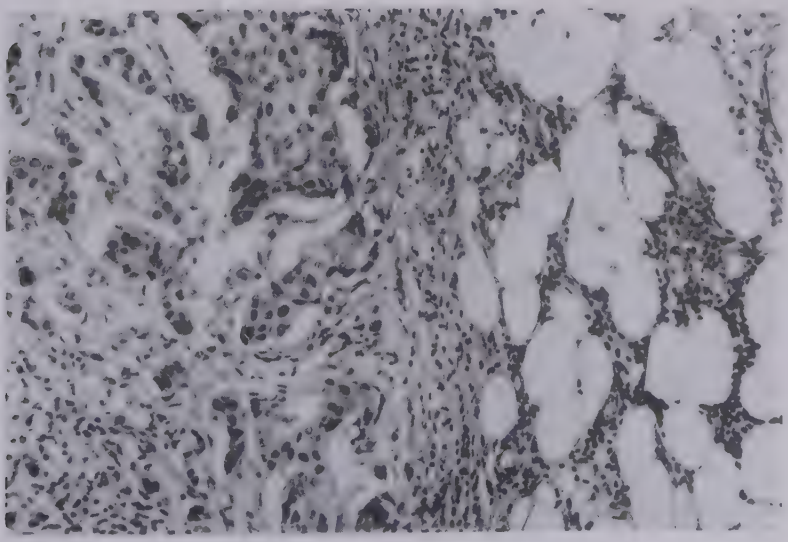

Abb. 11b

Abb. 12a: Follikuläre Hyperplasie in einem axillären Lymphknoten. Deutlich vergrößerte helle Reaktionszentren (Rz). Histologie-Nr. 1493/76. Vergrößerung 65 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 12b: Follikuläre Hyperplasie: Umgeben von einem dichten lymphocytären Randsaum erkennt man ein helles Reaktionszentrum mit lymphocytären Vorstufen. Histologie-Nr. 1493/76. Vergrößerung 250 x. Hämatoxilin-Eosin.

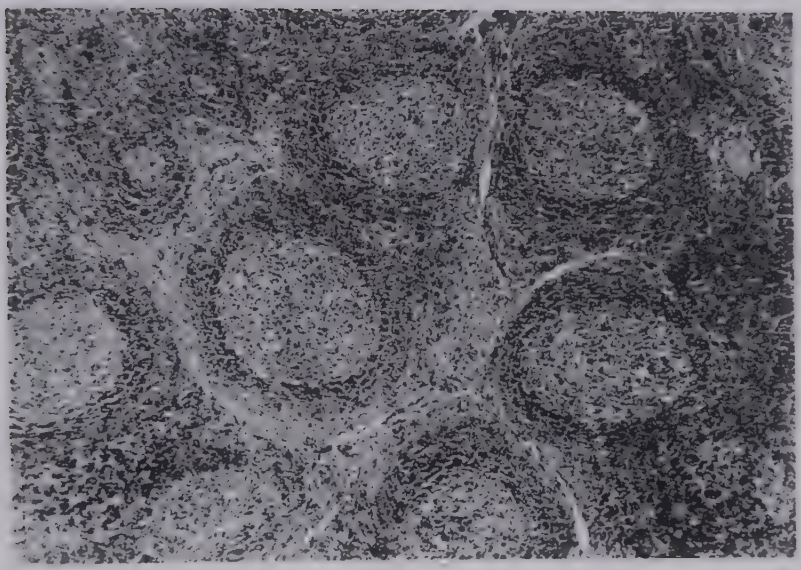

Abb. 12a

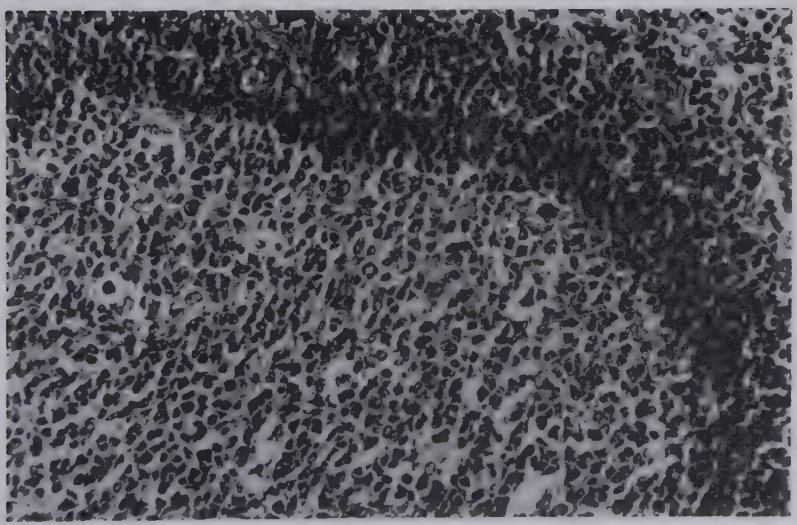

Abb. 12b

Abb. 13a: Sinushistiocytose in einem axillären Lymphknoten bei Mamma-Carcinom. Zwischen lymphocytären (Ly) Bezirken erkennt man Areale mit hellen proliferierten Histiocyten (SH). Histologie-Nr. 463/76. Vergrößerung 100 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 13b: Sinushistiocytose in einem axillären Lymphknoten bei Mamma-Carcinom. Ausschnitt aus einem Sinus mit hellen proliferierten Histiocyten. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

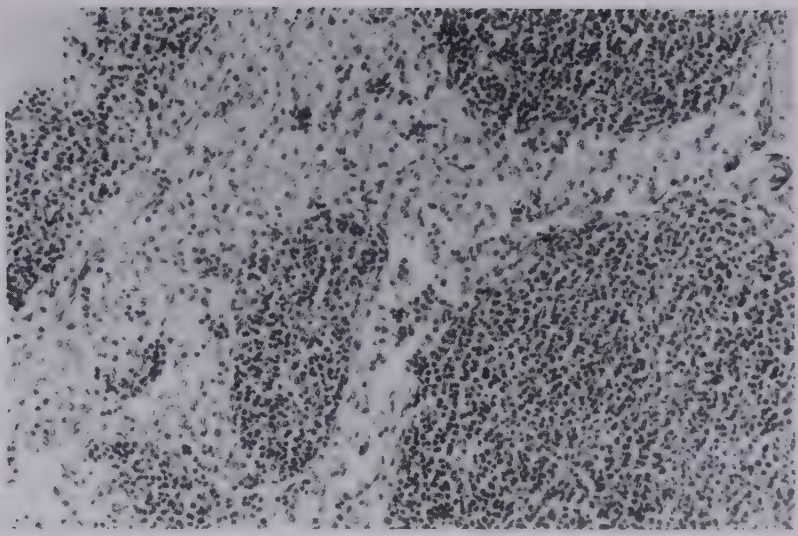

Abb. 13a

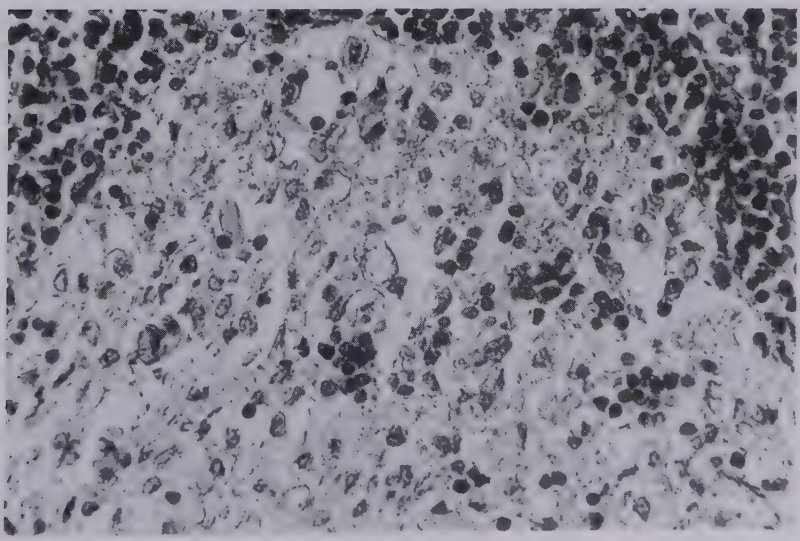

Abb. 13b

Abb. 14a: Regressiv veränderter Lymphknoten mit Fettvakatwucherung (F). Umgeben von lymphatischem Gewebe findet sich metaplastisches Fettgewebe, wobei die einzelnen Fettzellen noch von Resten lymphatischen Gewebes umgeben sind. Histologie-Nr. 1499/76. Vergrößerung 65 x. Hämatoxilin-Eosin.

Abb. 14b: Vakatfettwucherung in einem Lymphknoten. Zunächst isoliert (Is) dann konfluierend (k) bilden sich metaplastische Fettzellen im lymphatischen Gewebe. Histologie-Nr. 1499/76. Vergrößerung 400 x. Hämatoxilin-Eosin.

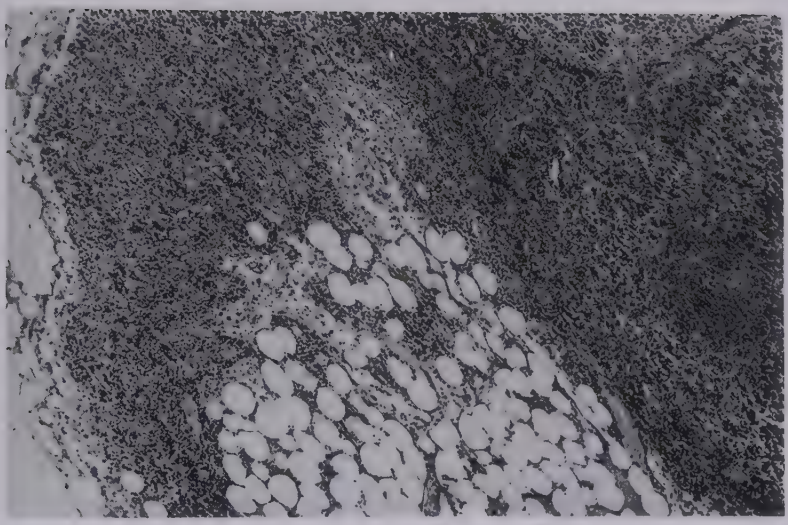

Abb. 14a

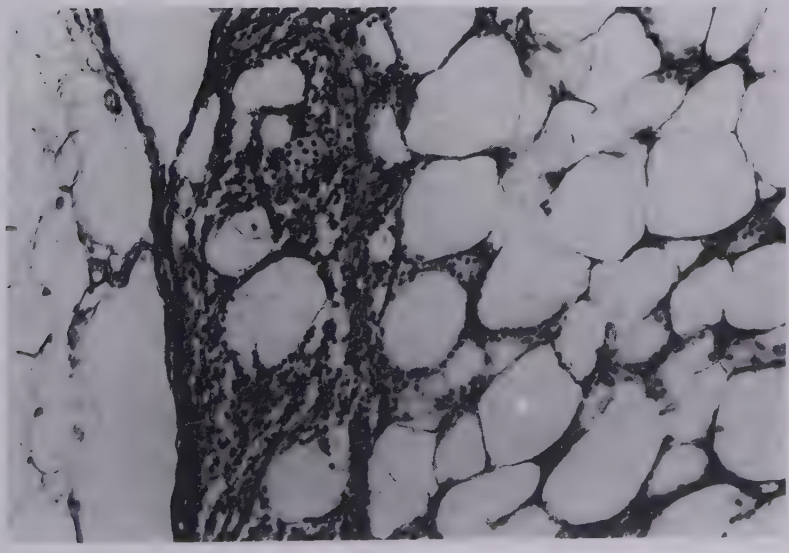

Abb. 14b

3. Ergebnistabellen

Altersverteilung der Patientinnen mit Mamma-Carcinom

Von den untersuchten Patientinnen waren	n	in %
unter 30 Jahre	1	1,0
31 bis 40 Jahre alt	4	3,8
41 bis 50 Jahre alt	16	15,2
51 bis 60 Jahre alt	30	28,6
61 bis 70 Jahre alt	27	25,7
über 70 Jahre alt	27	25,7
Gesamt	105	100,0

Tabelle 1:
Von den 105 Patientinnen waren 84 über 50 Jahre alt gegenüber 21 bis 50 Jahre. Die meisten Patientinnen waren in der Altersgruppe der 50 bis 60 Jährigen. Bemerkenswert ist die nahezu gleichmäßige Verteilung auf die folgenden Lebensdekaden.

Tab. 2a und 2b:
Vergleich der WHO-Nomenklatur und der von BÄSSLER vorgeschlagenen Nomenklatur: Zahlenmäßig weitgehend vergleichbare Einteilungen, wobei die Carcinome ohne spezielle Differenzierung der WHO-Nomenklatur weitgehend den "ductalen , invasiven nicht differenzierten "Carcinomen der BÄSSLER'schen Einteilung entsprechen. Auch medulläre Carcinome, muzinöse Carcinome sowie Plattenepithelcarcinome stimmen definitionsgemäß überein, während bei den übrigen Carcinomformen keine vergleichbare Bezeichnung existiert.

Einteilung der histologischen Typen nach der WHO-Nomenklatur (1974 s. 2)

	n	%
1. Medulläres Carcinom	22	20,9
2. Papilläres Carcinom	2	1,9
3. Cribriformes Carcinom	1	1,0
4. Muköses Carcinom	3	2,9
5. Lobuläres Carcinom	0	0,0
6. Plattenepithelcarcinom	1	1,0
7. Paget-Carcinom	0	0,0
8. Infiltrierendes Carcinom ohne spez.histol. Typ	76	72,3
Gesamt	105	100,0

Einteilung der histologischen Typen nach BÄSSLER (2)

	n	%
1. Muköses Carcinom (gelatinös)	3	2,9
2. Medulläres Carcinom mit lymphoidem Stroma	22	20,9
3. Adenoid-cystisches Carcinom	1	1,0
4. Tubuläres Carcinom	2	1,9
5. Apokrines Carcinom	3	2,8
6. Carcinom mit sekretorischer Aktivität	0	0,0
7. Plattenepithelcarcinom	1	1,0
8. Carcinom mit mesenchymaler sarkomatöser Metaplasie	0	0,0
9. ohne Einordnung	73	69,5
Gesamt	105	100,0

Einteilung nach der Größe des Primärtumors (in cm)

Größe des Primärtumors	n	%	TNM-Stadien	n	%
Unter 1 cm	5	4,8	T 1	35	33,4
1 bis 2 cm	30	28,6			
Über 2 bis 3 cm	26	24,8	T 2	46	43,8
Über 3 bis 4 cm	20	19,0			
Über 4 bis 5 cm	9	8,6			
Über 5 bis 6 cm	7	6,6	T 3	24	22,8
Über 6 cm	8	7,6			
Gesamt	105	100,0		105	100,0

Tabelle 3:

Von den 105 Fällen wurden lediglich 5 bei einer Primärtumorgröße von unter 1 cm entdeckt. 35 Fälle entsprachen dem Stadium T 1 (nach TNM-Klassifikation) und 46 dem Stadium T 2, 24 Fälle wurden im Stadium T 3 entdeckt.

Malignität nach BLOOM und histologische Typen

Malignität nach BLOOM	Differenzierte Carcinome		Carcinome ohne spez. Differenzierung		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1. BLOOM I	7	24,1	1	1,3	8	7,7
2. BLOOM II	20	69,0	29	38,2	49	46,6
3. BLOOM III	2	6,9	46	60,5	48	45,7
Gesamt	29	100,0	76	100,0	105	100,0

Tabelle 4:

Bei den differenzierten Carcinomen sind die günstigeren BLOOM-Klassen I und II mit 7 bzw. 20 Fällen von 29 eindeutig häufiger vertreten als bei den Carcinomen ohne spezielle Differenzierung. Hier überwiegen mit 46 deutlich die Fälle der BLOOM-Klasse 3. BLOOM III trat bei den differenzierten Carcinomen nur 2 x auf. (Sehr hohe Signifikanz: $Chi^2 = 92,2$).

Lymphgefäßinfiltration und histologische Typen

Histologische Typen	Ohne Infiltration n	%	Mit Infiltration n	%	Gesamt n	%
1. Medulläres Carcinom 2. Papilläres Carcinom 3. Cribriformes Carcinom 4. Muköses Carcinom 5. Plattenepithel-Carcinom	5	17,2	24	82,8	29	100,0
8. Infiltrierendes Carcinom (undifferenziert)	2	2,6	74	97,4	76	100,0
Gesamt	7	2,6	98	94,3	105	100,0

Tabelle 5:

Lymphgefäßeinbrüche finden sich bei differenzierten und nicht speziell differenzierten Carcinomen relativ häufig. Deutlich signifikant unterscheiden sich jedoch die beiden histologischen Gruppen der besonders differenzierten Carcinome und der Carcinome ohne spezielle Differenzierung. ($Chi^2 = 7,1$).

Reaktion des Tumorstromas bei über 50- und unter 50-jährigen Patientinnen

Alter	Stromareaktion: Desmoplastisch n	%	Lymphocyten u. Plasmazellen n	%	Gesamt n	%
Über 50 Jahre	48	57,1	36	42,9	84	100,0
Unter 50 Jahre	7	33,3	14	66,7	21	100,0
Gesamt	55	52,4	50	47,6	105	100,0

Tabelle 6:
Bei den über 50-Jährigen finden sich mit 48 zu 36 Fällen häufiger desmoplastische Stromareaktionen. Bei den unter 50-Jährigen ist das Verhältnis umgekehrt mit 7 Fällen desmoplastischer gegenüber 14 Fällen cellulärer Reaktion. (Die Unterschiede sind mathematisch jedoch nicht signifikant).

Nicht-invasive Epithelproliferationen in der Umgebung des Primärtumors

	n	in %
1. Nicht-invasive Epithelproliferationen	13	12,4
2. Mastopathie II nach PRECHTEL (52)	4	3,8
3. Mastopathie III nach PRECHTEL (52)	2	1,9
5. Mastopathie II und III nach PRECHTEL (52)	12	11,4
6. Mastopathie II und III und Carcinoma in situ	71	67,7
7. Carcinoma in situ	3	2,9
Gesamt	105	100,0

Tabelle 7a:
Lediglich 13 Fälle ließen nicht-invasive Epithelproliferationen im Randbereich des Primärtumors vermissen. In 18 Fällen waren in den Proliferaten der Randbezirke keine oder nur geringe Zell- und Strukturatypien nachweisbar. 74 mal waren atypische Proliferationen entsprechend einem Carcinoma in situ aufgetreten, davon in 71 Fällen wiederum mit begleitenden nicht atypischen oder geringgradig atypischen E pithelveränderungen.

Nicht-invasive Epithelproliferationen im Randbereich des Primärtumors bei den verschiedenen histologischen Tumortypen

Histologische Typen	Mit Epithelproliferationen im Randbereich		Ohne Epithelproliferationen im Randbereich		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Differenzierte Carcinome	26	89,7	3	10,3	29	100,0
Carcinome ohne spezielle Differenzierung	66	86,8	10	13,2	76	100,0
Gesamt	92	87,6	13	12,4	105	100,0

Tabelle 7b:
Differenzierte Carcinome und Carcinome ohne spezielle Differenzierung unterscheiden sich nicht hinsichtlich nicht-invasiver Epithelproliferationen im Randbereich.

Histologischer Kalknachweis: Beschaffenheit und Verteilung der Kalzifikationen

	n	in %
1. Im Proliferat grobschollig	14	13,3
2. Im Stroma grobschollig	3	2,9
3. Im Proliferat feingranulär	5	4,8
4. Im Stroma feingranulär	6	5,7
5. Im Proliferat feingranulär und im Stroma grobschollig	4	3,8
6. Im Proliferat grobschollig und im Stroma feingranulär	51	48,6
7. Kein Kalknachweis	22	20,9
Gesamt	105	100,0

Tabelle 8a:

In 83 Fällen von 105 war der histologische Kalknachweis positiv. Dabei überwiegen grobschollige Verkalkungen im Epithelproliferat eindeutig (54 Fälle), während im Stroma eher feingranuläre Verkalkungen auftraten.

Histologischer Kalknachweis und Verteilung der Kalzifikation bei Carcinomen mit und ohne spezielle Differenzierung

Histologische Typen	Histologischer Kalknachweis: Im Proliferat n	%	Im Stroma n	%	Im Proliferat und Stroma n	%	Gesamt n	%
Carcinom mit spezieller Differenzierung	6	25,0	2	8,3	16	66,7	24	100,0
Carcinom ohne spezielle Differenzierung	10	16,9	7	11,9	42	71,2	59	100,0
Gesamt	16	20,0	9	11,3	55	68,7	83	100,0

Tabelle 8b:

Differenzierte Carcinome und Carcinome ohne spezielle Differenzierung unterscheiden sich nicht in Beschaffenheit und Verteilung des Kalkes.

Anzahl der entfernten Lymphknoten

	Anzahl der Fälle	Anzahl der entfernten Lymphknoten
1. Weniger als 5 Lymphknoten entfernt	7	17
2. 5 bis 10 Lymphknoten entfernt	38	277
3. 10 bis 15 Lymphknoten entfernt	41	512
4. Mehr als 15 Lymphknoten entfernt	19	332
Gesamt	105	1142
Durchschnittlich entfernte Lymphknoten pro Fall		10,9

Tabelle 9:

Mit 41 Fällen war die Gruppe mit 10 bis 15 entfernten Lymphknoten am häufigsten vertreten, während weniger als 5 entfernte Lymphknoten nur 5 mal und mehr als 15 entfernte Lymphknoten nur 19 mal vorkamen. Im Durchschnitt wurden pro Fall 10,9 axilläre Lymphknoten entfernt.

Anzahl der Fälle mit tumorbefallenen Lymphknoten
im Vergleich zur Anzahl der entfernten Lymphknoten

Zahl der entfernten Lymphknoten	Anzahl der Patientinnen: Kein Befall		1-4 Lymphknoten befallen		mehr als 4 Lymphknoten befallen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Weniger als 5 Lymphknoten entfernt	6	75,0	2	25,0	0	0,0	8	100
5-10 Lymphknoten entfernt	19	51,4	8	21,6	10	27,0	37	100
10-15 Lymphknoten entfernt	22	53,7	10	24,4	9	21,9	41	100
mehr als 15 Lymphknoten entfernt	6	31,6	2	10,5	11	57,9	19	100
Gesamt	53	50,5	22	20,9	30	28,6	105	100

Tabelle 10a:

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß mit zunehmender Anzahl der entfernten Lymphknoten auch die Zahl der befallenen Lymphknoten ansteigt. Von den 8 Fällen, bei denen weniger als 5 Lymphknoten entfernt wurden, zeigten nur 2 Fälle - und das in weniger als 4 Lymphknoten - Metastasen. Von den 37 Fällen der Gruppe mit 5-10 entfernten Lymphknoten waren in 18 Fällen die Lymphknoten carcinombefallen. In der Gruppe mit 10-15 entfernten Lymphknoten sind die Ergebnisse ähnlich wie bei der Gruppe mit über 15 entfernten Lymphknoten. In der letzten Gruppe waren in 11 Fällen mehr als 4 Lymphknoten befallen.

Anzahl der entfernten Lymphknoten bei den Altersgruppen der unter- bzw. über 50-Jährigen, bei verschiedener Primärtumorgröße (bis 3, über 3 cm Durchmesser), Malignität nach BLOOM und Stromareaktion

		Zahl der entfernten Lymphknoten
Alter der Patientinnen:	über 50 Jahre	10,65
	unter 50 Jahre	10,60
Größe des Primärtumors:	bis 3 cm Durchmesser	10,50
	über 3 cm Durchmesser	10,60
Malignität nach BLOOM (10):	I und II	11,80
	III	10,40
Stroma:	Desmoplastische Reaktion	10,00
	Lymphoplasmocelluläre Infiltration	12,00

Tabelle 10b:

Die durchschnittliche Anzahl der entfernten Lymphknoten ist weitgehend unabhängig vom Alter der Patientinnen, Größe des Primärtumors (unter 3cm, über 3 cm), der Malignität nach BLOOM und der Art der Stromareaktion.

Anzahl der Fälle mit Lymphknotenbefall bei Tumoren bis 2 cm und über 2 cm Größe

Lymphknoten-befall	bis 2 cm Durch-messer		über 2 cm Durch-messer		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Ohne Befall	28	80,0	25	35,7	53	50,5
Mit Befall	7	20,0	45	64,3	52	49,5
Gesamt	35	100,0	70	100,0	105	100,0

Tabelle 11:

Hochsignifikant sind die Unterschiede des Anteils der metastasierten Fälle bei Tumoren bis 2 cm Durchmesser (28 ohne, 7 mit Lymphknoten-metastasen) gegenüber denen über 2 cm Durchmesser (25 Fälle ohne Lymphknotenbefall gegenüber 45 mit Lymphknotenmetastasen).

Anzahl der Fälle mit Lymphknotenbefall bei Carcinomen mit und ohne spezielle Differenzierung

Lymphknoten-befall	Undifferenzierte Carcinome		Differenzierte Carcinome		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Ohne Befall	36	47,4	17	58,6	53	50,5
Mit Befall	40	52,6	12	41,4	52	49,5
Gesamt	76	100,0	29	100,0	105	100,0

Tabelle 12:

Auffällig ist, daß die Zugehörigkeit zu der Gruppe der Carcinome mit bzw. ohne spezielle Differenzierung keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen erkennen läßt. Prozentual zeigen die Carcinome mit besonderer Differenzierung eine geringgradig niedrigere Metastasenfrequenz.

Anzahl der Fälle mit Lymphknotenbefall bei den Malignitätsklassen nach BLOOM

Lymphknoten-befall	BLOOM I und II		BLOOM III		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Ohne Befall	29	52,7	24	48,0	53	50,5
Mit Befall	26	47,3	26	52,0	52	49,5
Gesamt	55	100,0	50	100,0	105	100,0

Tabelle 13:

Wie wenig die Zugehörigkeit zu den BLOOM-Klassen mit dem Anteil der metastasierten Fälle zusammenhängt, wird hier deutlich. BLOOM I und II zeigen zwar gegenüber BLOOM III ein annähernd reziprokes Verhalten (BLOOM I und II: 52,7% ohne Lymphknotenbefall, BLOOM III: 52% mit Lymphknotenbefall!) doch sind die Differenzen nicht signifikant ($Chi^2 = 0,2$).

Reaktion der nichtbefallenen Lymphknoten bei Carcinomen mit und ohne Lymphknotenmetastasen

	Zahl der Fälle	Gesamt
Fälle mit überwiegend reaktiven Veränderungen:		
1. Follikuläre Hyperplasie	4	
2. Sinushistiocytose	24	
3. Follikuläre Hyperplasie und Sinushistiocytose	10	38
Fälle mit überwiegend regressiven Veränderungen:		
1. Fettvakatwucherung und Fibrose	18	
2. Verwaschene Strukturen und follikuläre Hyperplasie	17	
3. Verwaschene Strukturen und Sinushistiocytose	13	48
Gesamt		86

Tabelle 14a:

Bei den nicht-metastasen befallenen Lymphknoten überwiegen mit 48 von 86 Fällen (in 19 Fällen waren sämtliche Lymphknoten befallen) die regressiven Veränderungen. Bei den reaktiven Veränderungen ist die Sinushistiocytose, ob in Reinform oder zusammen mit follikulärer Hyperplasie,mit 33 Fällen am häufigsten, während eine reine follikuläre Hyperplasie mit nur 4 Fällen erheblich seltener auftritt.

Reaktion der carcinom-befallenen Lymphknoten

	Fälle	in %
1. Follikuläre Hyperplasie	3	5,7
2. Sinushistiocytose	4	7,7
3. Follikuläre Hyperplasie und Sinushistiocytose	5	9,6
4. Verwaschene Strukturen	12	23,1
5. Fettvakatwucherungen und Fibrose	28	53,9
Gesamt	52	100,0

Tabelle 14b:

Gegenüber den nicht-befallenen Lymphknoten (Tabelle 14a) hat sich der Anteil der Fälle mit follikulärer Hyperplasie kaum geändert. Deutlich seltener ist die Sinushistiocytose, während regressive Veränderungen mit 40 Fällen erheblich häufiger auftreten (regressive Veränderungen = verwaschene Strukturen + Fettvakatwucherungen und Fibrose).

Reaktion der Lymphknoten bei nicht-metastasierten Carcinomen

	Fälle	in %
1. Follikuläre Hyperplasie-Sinushistiocytose und beide Formen zusammen	28	52,8
2. Fettvakatwucherungen und Fibrose	11	20,8
3. Verwaschene Strukturen, Sinushistiocytose und follikuläre Hyperplasie	6	11,3
4. Sinushistiocytose und verwaschene Strukturen	8	15,1
Gesamt	53	100,0

Tabelle 14c:

Allein bei den nicht-metastasierten Fällen überwiegen die reaktiven Veränderungen (52,8%) leicht gegenüber den regressiven (47,2% , Summe aus Ziffer 2, 3 und 4).

Kapseldurchbruch und Metastasen

	Fälle	in %
1. Mit Durchbruch der Lymphknoten-kapsel	5	9,6
2. Mit Durchbruch der Lymphknoten-kapsel und Lymphangiosis carcino-matosa	6	11,6
3. Mit Durchbruch der Lymphknoten-kapsel und/oder Lymphangiosis carcinomatosa und Weichteilmetastasen	26	50,0
4. Kein Kapseldurchbruch	15	28,9
Gesamt	52	100,0

Tabelle 15a:

Nur in 15 Fällen von 52 mit Lymphknotenmetastasen waren die Lymph-knotenkapseln aller befallenen Lymphknoten frei von Carcinominfil-traten. Von den 37 Fällen mit Einbruch in die Lymphknotenkapsel lag in 26 Fällen auch eine Lymphangiosis carcinomatosa oder eine Weich-teilmetastasierung vor.

Kapseldurchbruch und Reaktion der befallenen Lymphknoten

Reaktion der befallenen Lymphknoten	Mit Kapseldurchbruch		Ohne Kapseldurchbruch		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Follikuläre Hyperplasie, Sinushistiocytose	8	21,6	1	6,7	9	17,3
Regressive Veränderung. Verwaschene Strukturen und beide Formen zusammen	29	78,4	14	93,3	43	82,7
Gesamt	37	100,0	15	100,0	52	100,0

Tabelle 15b:

Innerhalb der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen reaktiven und regressiven Veränderungen bei den Fällen mit und ohne Durchbruch der Lymphknotenkapsel festzustellen.

IV. Diskussion

Das Risiko für ein neugeborenes Mädchen, an einem Carcinom der Brustdrüse zu erkranken, wurde von SEIDMANN (s. 2) mit 6% errechnet. Die Erkrankungszahlen sind in den letzten Jahren steigend. In der Universitäts-Frauenklinik Tübingen wurde diese Diagnose 1980 doppelt so häufig gestellt wie 1975. Man kann davon ausgehen, daß diese Zunahme zum Teil durch die Einführung der Mammadiagnostik in das Vorsorgeprogramm zurückzuführen ist. Die Zunahme der Erkrankungsfälle betrifft vorwiegend Frauen unter 50 Jahren (GERISON, s. 2). Unter den Todesursachen jedoch rangiert das Mamma-Carcinom bei den 40-45 jährigen Frauen an erster Stelle.

In der eigenen Aufstellung (Tabelle 1) waren 84 von 105 (80,0%) über 50 Jahre alt. Desweiteren sind mit 30 Fällen die meisten Frauen der Gruppe der 51-60 Jährigen zuzurechnen. Junge Frauen (bis 40 Jahre) waren nur in 5 Fällen (4,86%) vertreten. Die jüngste Patientin war 25 Jahre alt. Mamma-Carcinome vor dem 20. Lebensjahr sind extrem selten und treten nur in 0,02% auf (HEIDENREICH, s. 2) (70). Ein Großteil der Mamma-Carcinome bei jungen Patientinnen stellt das sogenannte sekretorische Carcinom dar (62, 65), welches sogar überwiegend bei Kindern auftritt und eine sehr gute Prognose aufweist. Abgesehen von dieser Sonderform, ist die Prognose des Mamma-Carcinoms bei Frauen unter 30 Jahren und über 30 Jahren annähernd gleich (70).

Wie bereits beschrieben (s. Einleitung und pathologisch-anatomische Erklärungen) sind die Nomenklaturen (WHO, nach BÄSSLER) nur teilweise vergleichbar, da lediglich bei den seltenen, histologisch streng umrissenen Formen weitgehend synonyme Bezeichnungen angewandt werden. In der eigenen Untersuchung wurden die Fälle sowohl nach

der WHO-Nomenklatur (Tabelle 2a) als auch nach der von BÄSSLER (Tabelle 2b) vorgeschlagenen Nomenklatur aufgeteilt. Wie aus Tabelle 2a zu ersehen ist, wird mit 76 Fällen (72,3%) nach der WHO-Nomenklatur die Gruppe der "infiltrierenden Carcinome ohne spezielle Differenzierung" repräsentiert. Dieser Einheit entspricht in etwa die Gruppe der "ductalen, invasiven, nicht-differenzierten Carcinome" BÄSSLERs (Tabelle 2b), die mit 73 Fällen (69%) vertreten ist. Bei den abweichenden Fällen handelt es sich um 3 apokrine Carcinome, die in der WHO-Nomenklatur nicht geführt werden, ein adenoid-cystisches Carcinom sowie zwei tubuläre Carcinome. Es ist zu betonen, daß bei den 73 ductalen, invasiven, nicht-differenzierten Carcinomen auch die Fälle alveolärer Carcinome eingeordnet wurden. Reine adenoide Carcinome, nach BÄSSLER mit 3% vertreten (2), konnten im eigenen Untersuchungsgut nicht gefunden werden.

Den größten Anteil unter den besonders strukturierten Carcinomen stellt das medulläre Carcinom mit 22 Fällen (20,95%). Hier bewegen sich die Häufigkeitsangaben in der Literatur zwischen 1,3% (69) und 10% (53), während andere Autoren die Summe der differenzierten Typen mit insgesamt 17,4% angeben (5). Wie weit die Nomenklaturen der einzelnen Autoren auseinandergehen, zeigen Untersuchungen, nach denen der größeren Gruppe der duktalen Carcinome mit etwas über der Hälfte der Fälle die anderen Typen gegenübergestellt werden, die jeweils nicht über 3% ausmachen sollen (36).

Insgesamt dürften die Formen, die in demselben Tumor unterschiedliche Strukturen zeigen und teils aus szirrhösen, teils aus adenoiden, teils aus medullären Komponenten bestehen, zwischen 50 und 70% ausmachen (36, 52).

Innerhalb der Gruppe der besonders differenzierten Carcinome sollen

vor allem die medullären Carcinome (53) - von GESCHICKTER (s. 9) zuerst beschrieben - ebenso wie die bereits erwähnten tubulären C arcinome (50) und auch die lobulären Carcinome (2) sich vor allem durch eine bessere Prognose auszeichnen (51).

Obwohl die WHO-Nomenklatur durch klare Abgrenzungen der Carcinome mit besonderer Differenzierung besticht, zeigt die histologische Praxis doch innerhalb der großen Gruppe der Carcinome "ohne spezielle Differenzierung", daß sich erhebliche Unterschiede in den einzelnen morphologischen Qualitäten bezüglich Tumorstruktur und Stromaveränderungen nachweisen lassen.

D ie Frage, ob ein relativ hoher Anteil an Frühfällen (Tumoren unter 2 cm) diagnostiziert wurde, erlaubt mit Einschränkungen zum einen Aussagen über die diagnostischen Möglichkeiten der Institution, zum anderen über die zu erwartende Prognose (6, 12, 47, 54, 57). In der eigenen Untersuchung waren 5 (4,8 %) der Tumoren unter einem Zentimeter und 35 (33,4%) unter 2 cm groß. 46 Fälle (43,8%) entsprachen dem T NM-Stadium II (über 2 bis 5 cm) und 15 (14,2 % dem Stadium III und IV (Tabelle 3a). Somit wurden im Stadium I und II 90 (85,8%) entdeckt. Hieraus errechnet sich ein mittlerer Tumordurchmesser von 2,95 cm. Nach KREIENBERG (s. 2) fanden sich unter 4026 Operationspräparaten in 70% Tumoren unter 4 cm, im eigenen Untersuchungsgut in 81 Fällen (77,14%). Die Ergebnisse sind somit weitgehend gleich. Hinsichtlich der Verteilung der verschiedenen Tumorgrößen sei bemerkt, daß bei den hier analysierten Mamma-Carcinomen sogenannte "minimal breast cancer" nur in 2 Fällen vorlagen, bei denen es sich um invasive Mamma-Carcinome unter 0,5 cm Durchmesser handelte. Definitionsgemäß versteht man unter "minimal breast cancer" jedoch auch In-situ-C arcinome (2), die hier bewußt nicht mitaufgenommen wurden.

Eine Klassifikation des Atypiegrades (Grading) stellt die Einteilung nach BLOOM (9) dar, die aus der histologischen Struktur, dem Auftreten oder Fehlen von tubulären Veränderungen, dem Grad der Zellatypie und der Mitoserate gebildet wird. Grad I entspricht dabei einem hochdifferenzierten und Grad III einem undifferenzierten Carcinom. Die Aussage "Carcinom ohne spezielle Differenzierung" (Tabelle 4) zeigt, daß die Zugehörigkeit zu den nicht speziell differenten Carcinomen nicht unbedingt auch der Zugehörigkeit zur BLOOM-Klasse III entspricht. Doch überwiegen bei den differenzierten Mamma-Carcinomen mit 27 Fällen (93,1%) eindeutig die der BLOOM-Klassen I und II gegenüber 30 Fällen (39,4 %) bei den Carcinomen ohne besondere Differenzierung. Differenzierte Carcinome und Carcinome ohne besondere Differenzierung zusammengenommen zeigen folgende Verteilung der BLOOM-Zugehörigkeit: 8 Fälle bei BLOOM I und mit 49 bzw. 48 Fällen annähernd gleiche Zahlenwerte bei BLOOM II und III. In Analogie zur BLOOM'schen Klassifikation wurden von anderen Autoren Gradings geschaffen (10, 41, 44, 45, 63) oder weitere Kriterien wie etwa der Kerndurchmesser der Tumorzellen (11), die eine Korrelation zum biologischen Tumorverhalten und zur 5-Jahres-Überlebensrate zeigten. Aufgrund der an der Prognose orientierten Einteilung BLOOMs erscheint der Versuch gerechtfertigt, vor allem bei der Gruppe der "Carcinome ohne besondere Differenzierung", durch zusätzliche histologische Kriterien eine weitere Aufgliederung vorzunehmen. Einen G radmesser für die lokale Aggressivität stellt die Infiltrationsneigung des Tumors in die Gefäße dar (36, 48, 55, 72). Tabelle 5 zeigt hier eine ähnliche, wenn auch weniger deutliche Verteilung wie bei der BLOOM-Klassifikation: nur bei 7 Fällen (6,6 %) waren die Lymphgefäße nicht beteiligt, wobei 5 auf die Gruppe der differenzierten Carcinome entfallen (17,2 % dieser Gruppe) gegenüber 2 Fällen der Carcinome ohne spezielle Differenzierung (2,6 %). Die Lymphgefäßbeteiligung in der Umgebung des Tumors soll lediglich eine lokale Ausbrei-

tungsneigung erkennen lassen (36). Andererseits zeigen Untersuchungen (48), daß Lymphgefäßeinbrüche in der Tumorumgebung ohne Lymphknotenmetastasierungen das Risiko der Fernmetastasierung erheblich erhöhen, während das Risiko der lokalen Rezidivierung verringert wird.

Tabelle 6 läßt erkennen, daß hinsichtlich der Stromaveränderungen weitgehend zu gleichen Teilen desmoplastische Reaktionen (55 Fälle, entsprechen 52,4%) und lymphoplasmazelluläre Infiltrate (50 Fälle, entsprechen 47,6 %) aufgetreten waren. Diese Befunde, die eine ähnliche Verteilung wie die BLOOM-Klassen I und II auf der einen und BLOOM-Klasse III auf der anderen Seite erkennen lassen, legen den Schluß nahe, daß sich innerhalb der großen Gruppe der "Carcinome ohne spezielle Differenzierung" ein Anteil findet, der einer eher günstigen Abwehrlage des Organismus gegenüber steht, die sich in der zellulären Reaktion des Tumorstromas ausdrückt (7, 9, 21, 28, 72). Demgegenüber soll die desmoplastische Stromareaktion, eher bei den sogenannten infiltrativen Typen auftreten, die im Gegensatz zu den abgegrenzten Formen vermehrt zu Metast asen führen sollen (28).

Daß mit zunehmendem Alter der Anteil des Drüsenparenchyms abnimmt, ist bekannt. Ob die Qualität des Ersatzgewebes besonders der Fibrosierungsgrad altersabhängig ist (69), soll durch die nächste Fragestellung geklärt werden. Während die typische Altersinvolution von einer ausgeprägten Fettgewebsmetaplasie begleitet ist, findet sich im Rahmen der fibrös-zystischen Mastopathie eine Vermehrung des kollagenen Bindegewebes. Offensichtlich jedoch nimmt das Tumorbindegewebe gegenüber diesen Veränderungen eine autonome Stellung ein. So zeigt Tabelle 6 bei den über 50 Jährigen etwa gleich häufig desmoplastische Stromareaktionen und lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Ähnlich ist das Verhältnis bei den unter 50 Jährigen. Andere Untersucher fanden

bei Frauen unter 30 Jahren (69) einen geringeren Fibrosierungsgrad des Tumorstromas.

Der vermehrten zellulären Infiltration des Tumors durch Lymphocyten und Plasmazellen kommt nach Meinung der Mehrzahl der Autoren auch eine prognostische Bedeutung zu. Obwohl die lymphatischen Infiltrationen ein Charakteristikum des medullären Carcinoms sind (9) werden sie häufiger (25%, s. 7) angegeben als dies dem Auftreten des medullären Carcinoms entspricht (53, 59). Das Auftreten von Lymphocyten und Plasmazellen wird als Zeichen zellständiger beziehungsweise humoraler Abwehr interpretiert (9) und findet sich auch vermehrt bei sogenannten reaktiven Veränderungen in den regionalen Lymphknoten (72), besonders bei nicht-metastasierten Carcinomen. So fanden andere Autoren in 21% lymphoplasmazelluläre Infiltrate bei geringgradig infiltrierenden gegenüber nur 5% bei hochgradig infiltrierenden Carcinomen (20). Erheblich besser soll die Prognose bei BLOOM III-Fällen sein, wo HAMLIN und Mitarbeiter (s. 9) eine 15-Jahres-Überlebensrate von 30% bei ausgeprägter lymphoplasmazellulärer Infiltration gegenüber nur 3% bei fehlender Reaktion fand. Einzelne Untersucher jedoch bestreiten einen Zusammenhang zwischen lymphoplasmazellulärer Zellinfiltration und Prognose (63). Im Gegenteil, zelluläre Infiltrate sind prognostisch eher ungünstig zu werten, wenn sie in Zusammenhang mit Tumornekrosen auftreten (13). Dies bestätigt sich ganz besonders beim sogenannten inflammatorischen Carcinom mit Ulzerationen, das mit unter 10% 5-Jahres-Überlebensrate eine besonders schlechte Prognose zeigt (39). Auf Grund einer Untersuchung von 539 (Fällen (22) erwiesen sich Tumornekrosen, die nicht vom Comedo-Typ waren, prognostisch als besonders ungünstig.

Aus den epithelialen Veränderungen im Randbereich eines Tumors kann zum Teil auf die Entstehungsart und den Ausbreitungsweg geschlossen

w erden. Lassen sich im Randbereich In-situ-Veränderungen (von einer intakten Basalmembran umgeben) mit geringerer Zellatypie nachweisen, so wird die Genese des Tumors aus nichtinvasiven Vorstufen wahrscheinlich, während In-situ-Veränderungen mit hohem Atypiegrad der Einzelzellen den ohnehin wahrscheinlichen Ausbreitungsmodus des Carcinoms demonstrieren. Nach dem Prinzip des geringeren Widerstandes breitet sich das Carcinom zunächst innerhalb der Milchgänge aus. Tabelle 7a läßt erkennen, daß lediglich in 13 Fällen (12,4%) nichtinvasive Vorstufen fehlten. Der Anteil der weiteren In-situ-Veränderungen zeigt darüberhinaus, daß mit Mastopathie II und III (nach PRECHTEL, s. 2) zusammen nur 17,1% einen eindeutig geringeren Atypiegrad aufwiesen, während in 70,6% die innerhalb der Basalmembran liegenden Proliferate deutliche Zell- und Strukturatypien hatten. Bezüglich der nicht-invasiven Vorstufen im Tumorrand ist bei den verschiedenen histologischen Tumortypen kein unterschiedliches Verhalten zu erwarten. So zeigt Tabelle 7b bei den differenzierten Typen mit 26 Fällen (89,7%) und den Carcinomen ohne spezielle Differenzierung mit 65 Fällen (86,8 %) weitgehend gleiche Verhältnisse.

Der röntgenologische Nachweis von Kalk, speziell von sogenanntem Mikrokalk mit einer Korngröße von 0,1 bis 0,2 mm ist carcinomverdächtig, besonders, wenn diese Kalzifikation gruppiert auftreten (STEGNER, s. 2). Das Phänomen des röntgenologischen Mikrokalkes ist dabei nicht gleichbedeutend mit dem histologisch nachgewiesenen Kalk,und umgekehrt bedeutet histologisch erkannter Kalk nicht, daß dieser auch röntgenologisch sichtbar zu sein braucht. Für die Entstehung werden verschiedene Mechanismen diskutiert, Sekreteindickung mit Verkalkung und Zellnekrose mit sekundärer Kalkinkrustrierung. Aus der Lungenpathologie ist bekannt, daß ein saures Milieu die Ausfällung von Kalksalzen fördert. Ebenso kann in der Mamma bei hypoxischen Zuständen im Gewebe Kalk entstehen. Tabelle 8a zeigt,

daß lediglich in 20,9% kein Kalk nachgewiesen werden konnte. Bei den 83 Fällen (79,1%) mit positivem Kalknachweis zeigt die Verteilung des Kalkes (Tabelle 8b) und seine Beschaffenheit (feingranulär, grobschollig) interessante Aspekte: in 65 von 83 kalk-positiven Fällen waren die Kalzifikationen im Proliferat grobschollig, davon in 51 Fällen mit zusätzlichen feingranulären Verkalkungen im Stroma. Grobschollige Verkalkungen im Stroma waren nur 3 mal aufgetreten. Feingranuläre Verkalkungen im Stroma dürften demnach durch Nekrose umschriebener Zellverbände entstanden sein, während die grobscholligen Verkalkungen großvolumige Zellproliferate voraussetzen. Diese histologisch großschollig erscheinenden Verkalkungen liegen jedoch röntgenologisch immer noch im Bereich der Mikrokalzifikationen, während die feingranulären Verkalkungen (im Bereich weniger Mikron) röntgenologisch nicht in Erscheinung treten.

Die Lymphabflußwege der Mamma gehen in ganz überwiegendem Maße zu den homolateralen axillären Lymphknoten, in weit geringerem Umfange zu den infraclaviculären, den parasternalen und retrosternalen Lymphknoten (2, 68). Eine besondere Bedeutung kommt den retrosternalen Lymphknoten zu, deren Befall beim Mamma-Carcinom einer Tumorgeneralisierung gleichkommt (37). Abflußwege nach caudal sind nicht bekannt (68). Ein verschwindend geringer Anteil fließt durch die Pectoralisfaszie in die Intercostalräume und in die Gruppe, die hinter dem Musculus pectoralis minor gelegen ist, ab (17). Über die parasternalen Lymphknoten werden auch die abdominalen Gruppen erreicht (68). Innerhalb der Mamma findet ein fast zirkulärer Abfluß mit zentrifugaler Richtung statt unter Aussparung des laterocaudalen Sektors (2). Die Bedeutung des subareolären intramammären Lymphgefäßplexus wird unterschiedlich beurteilt (54).

Bei HAAGENSEN (29) finden sich Untersuchungsergebnisse über die

Anzahl der Lymphknoten in den regionalen Lymphknotengruppen der Mamma und deren Bedeutung. Darüberhinaus existieren eine Reihe inkonstanter Lymphknoten wie innerhalb der Mamma im oberen äußeren Quadranten subkutan gelegene Lymphknoten, die ROTTER'schen pectoralen Lymphknoten. MEYER-BURG und WILHELMI (43) fanden durchschnittlich 2-6 parasternale Lymphknoten gegenüber 40-60 axillären. Nach THURNER-WARWICK (68) kommunizieren die Lymphgefäße der Pectoralisfaszie nicht mit denen der Mamma, jedoch verlaufen die mammären Lymphgefäße aus dem Plexus subareolaris (SAPPNEY, s. 43) direkt auf der Pectoralis-Faszie zur Axilla hin. Von den meisten Untersuchern wird auf die Variabilität der lymphatischen Drainage der Mamma hingewiesen, die sowohl individuelle als auch alterationsabhängige Verhältnisse aufweist (2).

Die Anzahl der bei der axillären Lymphonodektomie im Operationspräparat nachweisbaren Lymphknoten hängt im wesentlichen von zwei Faktoren ab: von der Radikalität der Operationsweise und der Genauigkeit der morphologischen Aufarbeitung. Um kleinste Lymphknoten auffinden zu können bedarf es sogenannter Aufhellungstechniken (nach SPALTEHOLZ, s. 29) oder der Pikrinsäure-Anfärbung (VOIGT-HOERNER und GERARD-MARCHAND, s. 2). Die in der Literatur angegebenen Lymphknotenzahlen sind erheblich verschieden. Nur bei Anwendung von Clearing-Methoden sind die von PICKREN (s. 29) in einer Axilla gefundenen 87 Lymphknoten zu erklären. Auch die von PICKREN durchschnittlich gefundenen 35 Lymphknoten pro Axilla sind bei der Routineuntersuchung nicht erreichbar. Die durchschnittlich entfernte Zahl der eigenen Untersuchung erscheint daher mit 10,9 Lymphknoten pro Fall niedriger (Tabelle 9). Auch BAESSLER (2) fand bei subtiler Aufarbeitung in 2-3 mm breiten Scheiben im axillären Fettgewebe zwischen 6 und 15 Lymphknoten, in etwa also denselben Mittelwert. Ohne Aufhellungsmethoden und ohne Anfärbung durch Pikrinsäure ist

zur Erkennbarkeit eine bestimmte Größe des Lymphknotens Voraussetzung. Diese liegt bei nichtverhärteten Lymphknoten und Aufarbeitung in dünnen Schnittlamellen bei ca. 3 mm. So gibt die Palpierbarkeit eines Lymphknotens im Fett-Bindegewebskörper der Axilla auch einen Hinweis für eine ablaufende oder abgelaufene Reaktion.

Ziel der Lymphknotenuntersuchung der Axilla ist der Nachweis eventueller Metastasen. Klinisch ist die Beurteilung durch die Palpation nicht ausreichend sicher (23). So wurden bei Untersuchungen (46) mit ca. 50% falsch positive Befunde erhoben. Andere Untersucher fanden einen Zusammenhang von Lymphknotenzahl und Tumormetastasierung (59). Auch aus Tabelle 10 ist zu entnehmen, daß bei Aufteilung der Fälle in nach Anzahl der entfernten Lymphknoten geordneten Gruppen das Verhältnis von befallenen zu nicht befallenen Lymphknoten mit zunehmender Lymphknotenzahl zugunsten der befallenen Lymphknoten verändert wird. Sehr unterschiedlich sind hierzu die Angaben in der Literatur. Bereits bei Tumoren unter einen Zentimeter schwanken die Angaben von 0% (34) über 17% (42) bis 25% (47). Auch bei Tumoren zwischen 1 und 2 cm Durchmesser sind die Angaben sehr unterschiedlich mit 25% Metastasen (36) und 66% (34). Über 2 cm große Tumoren zeigten in 58% (36) bis 82% (34) Metastasen in den axillären Lymphknoten. Diese zum Teil deutlich unterschiedlichen Angaben mögen auf einer verschiedenen Verteilung der Tumorgrößenklassen beruhen, wahrscheinlicher jedoch sind Unterschiede in der Technik der Aufarbeitung oder in der Radikalität der Operationsweise ausschlaggebend.
Tabelle 11 gibt den Anteil der befallenen Lymphknoten bei Tumoren unter 2 cm und über 2 cm Durchmesser wieder. Demnach scheint die Größe von 2 cm Durchmesser für die Metastasierungsfrequenz nach der eigenen Untersuchung bedeutsam zu sein, zumal bei Tumoren unter 2 cm nur 20%, bei Tumoren über 2 cm jedoch 64,3% Lymphknotenmetastasen gefunden wurden. Demgegenüber ist die Zugehörigkeit zu den

Tumoren mit oder ohne spezielle Differenzierung von geringerem Einfluß auf die Metastasierungsfrequenz (Tabelle 12), wenngleich auch hier die "Carcinome ohne spezielle Differenzierung" mit 52,6% gegenüber 41,4% bei den besonders differenzierten Carcinomen häufiger metastasiert waren. Dem entsprechen auch die Angaben aus der Literatur mit 67% Metastasen bei den nicht speziell differenzierten Carcinomen, wohingegen zum Beispiel tubuläre Carcinome in nur 8% und tubuläre und ductale Carcinome zusammengenommen nur 21% Metastasen aufwiesen (15).

Lymphknotenbefall und Zugehörigkeit zu den Malignitätsklassen nach BLOOM gibt Tabelle 13 wieder. Bei BLOOM I und II waren in 47,3% Lymphknotenmetastasen erkennbar, bei BLOOM III in 52%, ein reziprokes Verhalten, obwohl die Werte nahe beieinander liegen und statistisch nicht signifikant unterschieden sind.

Den Zusammenhang zwischen Lymphknotenmetastasen und verschlechterter Prognose bejahen sämtliche Untersucher (18, 19, 36, 44). Sogar bei "minimal breast cancer" wird die Prognose bei Lymphknotenbefall schlechter (Mc DONALD, s. 2), jedoch soll der Unterschied bei kleinen Tumoren unter 2 cm (57) auf Grund einer Analyse von 1034 Carcinomen nur gering sein (44). Die beste Prognose zeigen Fälle, bei denen weder Lymphknotenmetastasen nachweisbar noch lokal in der Mamma Lymphgefäße befallen waren (95% 5-Jahres-Überlebensrate, s. 55). Auch wird von den meisten Untersuchern ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der befallenen Lymphknoten und der Prognose gesehen. So geht aus der mit 24136 Fällen wohl größten Statistik hervor, daß mit zunehmender Anzahl der befallenen Lymphknoten die Prognose eindeutig schlechter wird (47). Ab 3-4 befallenen Lymphknoten sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 20% ab gegenüber 48% bei Befall von weniger als 3 Lymphknoten (14). Sind mehr als 9 Lymph-

knoten befallen, so wird die Prognose als absolut schlecht angesehen (58).

Grundsätzlich existieren beim Menschen (wie bei allen Mammalia) zwei verschiedene, voneinander unabhängige zentrale lymphoide Systeme, das B u r s a - S y s t e m (hergeleitet von der Bursa Fibricii im Enddarm der Vögel, die den PEYER'schen Plaques im Darm der Säugetiere gleichgesetzt wird), das durch die Bildung von Plasmazellen für die humorale Antikörperbildung verantwortlich ist und das T h y m u s - S y s t e m , das die Bildung von Thymus-abhängigen Lymphocyten (T-Lymphocyten) mit zellständigen Antikörpern steuert (56). Seit den Arbeiten von NORDMANN (1926, s. 2) sind Veränderungen in den regionalen Lymphknoten bei verschiedenartigen Erkrankungen im Einzugsgebiet bekannt. Besondere Beachtung fanden Proliferationen der Sinusendothelien, die als Sinushistiocytose bezeichnet werden. Vor allem diese Veränderungen wurden in den Lymphknoten der Axilla, dem Hauptabflußgebiet aus der Mamma mit zum Teil kontroversem Ergebnis mit der Prognose des Mamma-Carcinoms in Verbindung gebracht. Ähnliche Untersuchungen liegen über Dickdarmcarcinome vor (71). Bei den verschiedenen Untersuchern findet sich überwiegend die Auffassung, daß Patienten mit dieser Sinushistiocytose in den Lymphknoten eine deutlich bessere Prognose des Mamma-Carcinoms zu erwarten haben (5, 6, 7, 8, 25, 30, 58, 60, 64, 71). Diese prognostische Bewertung geht vor allem auf BLACK und Mitarbeiter (5, 7) zurück und wurde in neuerer Zeit durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt (31, 73). Wenige Untersucher sahen keinen Zusammenhang zwischen Sinushistiocytose in den axillären Lymphknoten und der Prognose, weder bei metastasierten noch bei nicht-metastasierten Carcinomen (49), während andere nur bei Fehlen jeglicher Lymphknotenreaktion eine ungünstigere Prognose fanden (61).

Von der beschriebenen Sinusendotheliose (= Sinushistiocytose) abzugrenzen sind epitheloide Zellnester, die glomusartige Strukturen bilden, im Rindenbereich vorkommen und erheblich seltener auftreten. So fand HUHN (33) derartige "Glomusstrukturen", die vom Gefäßbindegewebe (ähnlich den Glomustumoren) auszugehen scheinen. Auffallend war, daß keiner der von HUHN gefundenen Fälle Metastasen in den axillären Lymphknoten aufwies. Ebenso wie die beschriebenen Glomusstrukturen müssen auch Naevuszellen (4) in axillären Lymphknoten von Carcinomnestern unterschieden werden. Daß die Sinushistiocytose nicht eine physiologische Reaktion der axillären Lymphknoten ist, zeigen Untersuchungen (8), bei denen eine ausgeprägte Sinushistiocytose ohne Carcinom im Einzugsgebiet niemals nachweisbar war. Andere Untersuchungen konnten Sinushistiocytosen auch bei Mastopathien finden (27). Erwähnung verdienen in diesem Zusammenhang zwei spektakuläre Fälle mit histologisch nachgewiesenen Mamma-Carcinomen, die sich spontan zurückgebildet hatten. Bei diesen Fällen wurde aus anderem Grunde die Milz entfernt, die eine totale Sinushistiocytose erkennen ließ (6).

Demgegenüber ist die follikuläre Hyperplasie eine Lymphknotenveränderung, die aufgrund autoptischer Befunde bei 487 Sektionsfällen (67) auch ohne Carcinom auftritt und vor allem bei Kindern und Jugendlichen häufiger anzutreffen ist. Hyaline Ablagerungen und Lymphknotenfibrosierungen sollen dagegen Veränderungen des fortgeschrittenen Alters sein. Auch der Mastzellgehalt in den regionalen Lymphknoten scheint einen Einfluß auf die Prognose zu haben (12, 40).

Bei den Lymphknotenveränderungen der eigenen Untersuchung erfolgte die Einteilung nach der überwiegenden Struktur, die in nahezu allen Fällen eindeutig festzulegen war. Eine Ausnahme bildeten die Fälle, bei denen die Sinushistiocytose und die follikuläre Hyperplasie etwa

mengenmäßig gleichartig ausgebildet waren. Diesen Veränderungen - Sinushistiocytose, follikuläre Hyperplasie, Sinushistiocytose und follikuläre Hyperplasie - den reaktiven Veränderungen, wurden die übrigen involutiven oder regressiven Veränderungen gegenübergestellt, die durch eine Vermehrung von fibrösem Bindegewebe oder eine Fettgewebsmetaplasie gekennzeichnet sind.

Wie aus Tabelle 14a hervorgeht, zeigen die nicht-carcinombefallenen Lymphknoten (hierbei sind auch Fälle vertreten, bei denen ein Teil der Lymphknoten befallen war), daß eine reine Sinushistiocytose als Einzelmerkmal mit 24 von 86 Fällen (27,9 %) relativ am häufigsten war. An zweiter Stelle waren regressive Veränderungen in Form von Fettvakatwucherungen und Fibrose in 18 Fällen (20,3 %). Die reine follikuläre Hyperplasie war mit 4 Fällen (4,65%) verhältnismäßig selten. Faßt man nun die "reaktiven Veränderungen" zusammen, so finden sich hierbei 38 Fälle (44,2 %) gegenüber 48 (55,8 %) bei den Fällen mit involutiven oder regressiven Veränderungen. Nahezu umgekehrt sind die Verhältnisse bei den befallenen Lymphknoten, bei denen die reaktiven Veränderungen eindeutig seltener sind (Tabelle 14b) - 12 Fälle (23,1 %) - und die regressiven Veränderungen überwiegen - 30 Fälle (76,9 %) -. Vergleichbare ähnliche Untersuchungsergebnisse wurden von anderen Autoren aufgezeigt (66). Vergleicht man die Reaktionen der befallenen Lymphknoten mit denen metastasenfreier Lymphknoten bei metastasierten Carcinomen, so findet sich ebenfalls ein deutliches Überwiegen der reaktiven Veränderungen bei den nichtbefallenen Lymphknoten.,

Wie Tabelle 15a zeigt, bedeutet ein Durchbrechen der Lymphknotenkapsel durch Carcinominfiltrate meistens auch, daß sich eine Lymphangiosis carcinomatosa des axillären Fettbindegewebes nachweisen läßt und schon Weichteilmetastasen ohne Beziehung zum befallenen Lymphknoten aufgetreten sind. Bei den 37 Fällen mit Kapseldurchbruch

(Tabelle 15a 1-3) waren 26 mit Weichteilmetastasen und Lymphangiosis carcinomatosa vergesellschaftet. In 5 Fällen fand sich allein ein Durchbruch der Lymphknotenkapsel und in 6 Fällen zusätzlich zum Kapseldurchbruch eine Lymphangiosis carcinomatosa. Aus der einschlägigen Literatur geht hervor, daß von den metastasierten Fällen ungefähr die Hälfte einen Durchbruch der Lymphknotenkapsel zeigte (36, 42). Dies soll jedoch nur eine prognostische Aussage erlauben, wenn weniger als 3 Lymphknoten befallen sind. Nach anderen Untersuchungen sind Kapseldurchbrüche umso häufiger, je mehr Lymphknoten befallen silnd (16) und zeigen keinen Zusammenhang mit der Größe des Tumors, dem histologischen Typ, noch mit der Malignität nach BLOOM (20). Wenn man davon ausgeht, daß ein Tumor nach Überschreiten der Lymphknotengrenze endgültig die körpereigene Abwehr durchbrochen hat, so ist der hohe Prozentsatz solcher Fälle überraschend, da man weiß, daß ein beträchtlicher Teil noch einer Dauerheilung zugeführt werden kann. Die fehlende Korrelationsverteilung der Fälle nach der B LOOM'schen Malignitätseinteilung deutet daraufhin, daß für die Langzeitprognose außer dem Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung auch morphologische Kriterien des Primärtumors und Reaktionsweisen des Mesenchyms Bedeutung haben.

V . Zusammenfassung

Bei 105 Mamma-Carcinomen wurden histologische Kriterien des Primärtumors (Malignität nach BLOOM, Tumorgröße, mesenchymale Reaktion, Lymphgefäßinvasionen im Bereich des Primärtumors) mit solchen in den regionalen Lymphknoten (Anzahl der entfernten Lymphknoten, Anteil der carcinombefallenen Lymphknoten, reaktive Veränderungen wie Sinushistiocytose und follikuläre Hyperplasie, regressive Veränderungen wie Fettvakatwucherungen und Fibrose sowie verwaschene Lymphknotenstruktur) verglichen. Es fand sich eine gute Korrelation zwischen Tumortyping und -größe einerseits und dem Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung andererseits. Weitgehend unabhängig vom Metastasierungsgrad waren lymphoplasmazelluläre Infiltrate im Bereich des Primärtumors, Malignität nach BLOOM und vor allem Lymphgefäßeinbrüche. In den axillären Lymphknoten traten besonders die sog. Sinushistiocytose deutlich häufiger bei den nicht metastasierten Carcinomfällen auf, während regressive Veränderungen besonders bei metastasierten Carcinomen gefunden wurden.

Demnach müssen zwei morphologische Beurteilungsweisen der Tumordignität berücksichtigt werden, zum einen die lokale, die in Zell- und Strukturgradings und der Neigung ins Gefäßsystem einzu brechen ihren Ausdruck findet, zum anderen die Situation der regionalen Lymphknoten, die abgesehen von der Tumorgröße weitgehend unabhängig von den Gegebenheiten des Primärtumors ist. Beim Vergleich mit einschlägigen Literaturangaben wird deutlich, daß eine morphologische Prognose und Beurteilung nur an Hand zahlreicher differenzierter histologischer Kirterien im Primärtumor und in den axillären Lymphknoten möglich ist.

VI. Literaturverzeichnis

1. ATTIYEH, F.F., JENSEN, M., HUVOS, A.G., FRACCHIA, A.: Axillary Micrometastasis and Macrometastasis in Carcinoma of the Breast

2. BÄßLER, R.: Pathologie der Brustdrüse. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Hrsg. W. Dörr, G. Seiffert, W. Ühlinger, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1980

3. BERG, J.W.: The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Cancer (Philad.) 8, 776-778, 1955

4. BERTRAND, G., RABREAU, M. GEORG, P.: Présence de cellules naeviques dans les ganglions lymphatiques. A propos d'une observation. Arch. Anat. Cytol. Pathol. 28, 58-62, 1980

5. BLACK, M.M., BARCLAY, T.H., HANKEY, B.F.: Prognose in breast cancer utilizing histologic characteristics of thes primary tumor. Cancer 36, 2048-2055, 1976

6. BLACK, M. M., KERGPE, S., SPEER, F.D.: (a) Lymph node structure in patients with cancer of the breast. Amer. J. Path. 29, 505-521, 1953

7. BLACK, M. M., ASIRE, A.J.: Palpable axillary lymph nodes in cancer of the breast. Structural and biological considerations. Cancer (Philad.) 23, 251-259, 1969

8. BLACK, M. M., SPEER, R.F.: Sinus histiocytosis of lymph nodes in cancer. Surg. Gynec. Obstet. 106, 163-175, 1968

9. BLOOM, H.J.G., FILD, J.R.: In part of tumor grade and hostresistence on survival of women with breast cancer. Cancer 28, 1580-1589, 1971

10. van BOGAERT, L.J., de MUYDER, C.: Nuclear diameter of breast cancer cells in tissue sections. Anal. Quant. Cytol. 2, 55-58, 1980

11. van BOGAERT, L.J., HERMANS, J.: Importance of spicules on the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 144, 356-358, 1977

12. BOWERS, H.M. jr., MAHAPATRO, R.C., KENNEDY, J.W.: Numbers of mast cells in the axillary lymph nodes of breast cancer patients. Cancer 43, 568-573, 1979

13. CARTER, D., PIPKIN, R.D., SHEPARD, R.H., ELKINS, R.C., ABBEY, H.: Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10-year survival in carcinoma of the breast. Am. J. Surg. Path. 2, 39-46, 1978

14. CHIN, H.W., GUERRA, J.F.: Breast cancer and axillary nodal status. J. Canad. Assoc. Radiology 31, 187-189, 1980

15. COOPER, H.S., PATCHEFSKY, A.S., KRALL, R.A.: Tubular carcinoma of the breast. Cancer 42, 2334-2342, 1978

16. CONTESSO, G., TOUESSE, J., GENIH, J.: Note sur la fréquence et la valeur prognostique de la rupture capsulaire des ganglions tributaires des cancers du sein. Arch. Anat. Path. (Paris) 22, 45-50, 1974

17. CUCIN, R.L., GUTHRIE, R.H., DESCHNER, E.E.: Lymphatic drainage of the breast through the pectoral muscles: Importance in breast cancer. Cancer 35, 260-262, 1975

18. DAVIS, H.H., NEIS, D.D.: Distribution of axillary lymph node metastases in carcinoma of the breast. Ann. Surg. 136, 604-609, 1952

19. DONEGAN, W.L.: The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. Cancer 39, 533-538, 1977

20. FISCHER, E.R., GREGORIO, R., REDMOND, C., DEKKER, A., FISHER, B.: Pathologic findings from national surgical adjuvant breast project (protocol no. 4) II. The significance of regional node histology other than sinus histiocytosis in invasive mammary cancer. Am. J. Clin. Pathol. 65, 21-30, 1976

21. FISHER, E.R., GREGORIO, R.M., REDMOND, C., KIM, W.Z., FISHER, B.: Pathological findings from national project surgical adjuvant breast. (Protocol No. 4) III. The significance of extranodal extension of axillary metastases. Am. J. Clin. Pathol. 65, 439-444, 1976

22. FISHER, E.R., PALEKAR, A.S., GREGORIO, R. M., REDMOND, C., FISHER, B.: Pathological findings from the national surgical adjuvant breast project. (Protocol No. 4) IV. Significance of tumor necrosis. Hum. Pathol. 9, 523-530, 1978

23. FISHER, E.R., SWAMIDOSS, S., LEE, C.H., ROCKETTE, H., REDMOND, C., FISHER, B.: Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. Cancer 42, 2025-2031, 1978

24. von FOURNIER, D., WEBER, E., HÖFFKEN, W., BAUER, M., KUBLI, F., BARTH, V.: Groth rate of 147 mammary carcinomas. Cancer 45, 2198-2207, 1980

25. FRIEDEL, G.H., KUMAOKA, S., HAYWARD, J.L.: Sinus histiocytosis in british and japanese patients with breast cancer. Lancet 1974, 1228-1229

26. GERARD, J.P., NOEL, P.L., MAYER, M., BAYILLY, C., BLONDET, R., BOBIN, J.Y., COLON, J., DEGLISE, P.: A topographic approach to breast cancer: The relation of topographic and mammographic findings. Cancer 40, 928-930, 1977

27. GNIRS, L.: Die Proliferation der sog. Sinusendothelien in den regionären Lymphknoten bei Mastopathia cystica chronica und Mammacarcinom. Z. Krebsforschung 60, 94-114, 1954

28. GOLD, R.H., MAIN, G., ZIPPIN, C., ANNES, G.P.: Infiltration of mammary cancer as an lidicator of axillary node metastasis. A. preliminary report. Cancer 29, 35-40, 1972

29. HAAGENSEN, C.D.: Diseases of the breast. Philadelphia-London-Toronto! W.B. Saunders Company 1971

30. HARTVEIT, F., : Axillary node histology in cases of infiltrating breast cancer without nodal metastases dying later of disseminated disease. Invest. Cell Pathol. 3, 311-314, 1981

31. HICKOK, D.F., MILLER, L., HARRIS, L.: Regional hyperplastic lymph nodes in breast cancer: The role of lymphocytes and nodal macrophages. An immunological study with a five-year follow up. Surgery 82, 710-715, 1978

32. HIRSCHL, S., BLACK, M.M., KWON, C.S.: Ultrastructural characteristics of sinushistiocytosis reaction in lymph nodes draining various stages of mammary cancer. Cancer 38, 807-817, 1976

33. HUHN, F.O.: Glomusstrukturen in axillären Lymphknoten und ihre Abgrenzung gegenüber Metastasen eines Mammacarcinoms. A rch. Gynäkol. 222, 95-102, 1977

34. HUHN, F.O.: Die axillären Lymphknoten beim Mammacarcinom. Geburtshilfe u. Frauenheilkd. 26, 165-179, 1966

35. HUNTER, R.L., GERGUSON, D.J., COPPLESON, L.W.: Survival w ith mammary cancer related to the interaction of germinal center hyperplasia and sinus histiocytosis in axillary and internal mammary lymph nodes. Cancer 36, 528-239, 1976

36. HUTTER, R.V.: The influence of pathologic factors on breast cancer management. Cancer 46, 961-976, 1980

37. KOZLOWSKI, H., HRABOWSKA, M.: Stages of the development of immunologic response in regional lymph nodes draining breast cancer. Neoplasma 25, 445-452, 1978

38. LAVIGNE, J.C., DESAIVE, C.: Cancer du sein: Interrélations entre la tumeur primitive, le ganglions axillaires et mammaires internes. Bulletin Cancer (Paris) 64, 421-428, 1977

39. LUCAS, F.V., PEREZ-MESA, C.: Inflammatory carcinoma of the breast. Cancer 41, 1595-1605, 1978

40. MAHAPATRO, R.C., BOWERS, H.M. jr.: Distribution of mast cells in the axillary lymph nodes of breast cancer patients. Cancer 44, 592-597, 1979

41. MALININ, T.I., LUMB, G.D.: Survival of patients with carcinoma of breast without lymph node metastases in relation to the tumor types. J. Surg. Oncol. 9, 221-228, 1977

42. MAMBO, N.C., GALLAGER, H.S.: The prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. Cancer 39, 2280-2285, 1977

43. MEYER-BURG, J., WILHELMI, U.: Die Lymphbahnen der Brustdrüse. Ein Beitrag zur Problematik der Mammakarzinommetastasierung unter besonderer Berücksichtigung der Lymphbahnen der prästernalen Lymphknoten. Geburtsh. u. Frauenheilk. 31, 1043-1048, 1971

44. MITCHEL, R.E., MITCHEL, R.M., SHUGG, D., WYLD, C.: The prognosis of breast cancer based on histological assessm ent. Aust. and Newzealand. J. Surg. 49, 305-312, 1979

45. MOORE, R.D., CHAPNICK, R., SCHOENBERG, M.D.: Lymph nodes associated with carcinoma of the breast. Cancer 13,545-549, 1960

46. McNAIR, T.J., DUDLEY, H.A.F.: Axillary lymph nodes in patients w ithout breast carcinoma. Cancet 1960, 710-715

47. NEMOTO, T., VANA, K., BEWANI, R.N., BAKER, H.W., Mc G REGOR, F.H., MJRphy, G.P., : Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer 45, 2917-2924, 1980

48. NIME, F.A., ROSEN, P.P., THALERT, H.T., ASHIKARI, R., URBAN, J.A.: Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. Amer. J. Surg. Pathol. 1, 25-30, 1977

49. NIEPOLOMSKA, W.: Histiocytosis of axillary lymphatic nodes in breast carcinoma in women and its prognostic significance. Nowotwory 23 (engl. Übersetzung des Titels), 253-259, 1973

50. OBERMANN, H.A., FIDLER, W.J. jr.: Tubular carcinoma of the breast. Am. J. Surg. Pathology 3 , 387-395, 1979

51. PEREZ-MESA, C.M.: Cancer of the breast. Gross and histologic pathology, Major problems. Clin. Surg. 5, 157-196, 1979

52. PRECHTEL, K.: Die Bedeutung der Histologie und der Prognose für die Therapieplanung. MMW 121, 1203-1207, 1979

53. RIDOLFI, R.L., ROSEN, P.P., PORT, A., KINNE, D., MIKE, V.: Medullary carcinoma of the breast: a clinico-pathologic study with 10 Years follow-up. Cancer 40, 1356-1385, 1977

54. ROUESSE, J., CONTESSO, G., PETITI, J.Y., FONTAINE, F., PEN, Y.: Carcinome du sein. Ineteret prognostique des dissémination intramammaires. Bulletin Cancer (Paris) 65, 377-382, 1978

55. SAMPAT, M.B., SIRSAT, M.V., GANGADHARAN, P.: Prognostic significance of bloodvessel invasion in carcinoma of the breast in women. J. Surg. Oncol. 9, 623-632, 1978

56. SANDRITTER, W., BENEKE, G.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart-New York. F.K. Schattauer-Verlag, 1974

57. SAY, C.C., DONEGAN, W.L.: Invasive Carcinoma of the breast: Prognostic signficance of tumor size and involved axillary lymph nodes. Cancer 34, 468-471, 1974

58. SILVERBERG, S.G., CHITALE, A.R., HIND, A.D., FRAZIER, A.B., LEVITT, S., H.: Sinus hsitiocytosis and mammary carcinoma. Cancer 26, 1177-1184, 1970

59. SMITH, J.A., GAMEZ-ARAUJO, J.J., GALLAGER, H.S., WHITE, E.C., McBRIDE, C.M.: Carcinoma of the breast: A nalysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. Cancer 39, 527-532, 1977

60. SMOLAK, K., KOLODZIEJSKA, H., HORZENIOWSKI, S.: Lymph node reactions in patients with carcinoma of the breast (Übersetzung des Titels). Nowotwory 23, 79-87, 1973

61. STRAUSS, B.: Zur Beurteilung des Mammacarcinoms aus den Reaktionen der regionären Lymphknoten. Arch. Gynäk. 211, 65-67, 1971

62. SULLIVAN, J.J., MAGEE, H.R., DONALD, K.J.: Secretory (juvenile) carcinoma of the breast. Pathology 9, 341-346, 1977

63. SYRJAENEN, K.J., HJELT, L.H.: Tumor-horst interrelationships in carcinoma of the female breast. Surg. Gynecol. Obstet. 147, 43-48, 1978

64. SYRJÁNEN, K.J.; Paracortical activity in the lymph nodes draining female breast carcinoma. Neoplasma 26, 95-102, 1979 (Übersetzung des Titels)

65. TAVASSOLI, F.A., NORRIS, H.H.: Secretory carcinoma of the breast. Cancer 45, 2404-2413, 1980

66. TOSI, P., CINTORINO, M., LUZI,: Germinal centers and sinus histiocytosis in axillary lymph nodes in relation to neoplastic invasion from breast cancer. Boll. Soc. Ital. Biol. 54, 1433-1435, 1978

67. TSAKRAKLIDES, V., TSAKRAKLIDES, E., GOODE, R.A.: An autopsy study of human axillary lymph node histology. Amer. J. Pathol. 78, 7-22, 1975

68. TURNER-WARWICK, R.T.: The lymphatics of the breast. Brit. J. Surg. 46, 574-582, 1959

69. URBAN, J.A.: Surgical management of palpable breast cancer. Cancer 46, 983-987, 1980

70. WALLGREN, V.A., SILFERSWAERD, C., HULTBORN, A.: Carcinoma of the breast in women under 30 years of age: a clinical and histopathological study of all cases reported as carcinoma to the swedish cancer registry, 1958-1968. Cancer 40, 916-923, 1977

71. WARTMANN, W.B.: Sinus cell hyperplasia of lymph nodes regional to adenocarcinoma of the breast and colon. Brit. J. Cancer 13, 389-397, 1959

72. WENICKE, M.: Quantitative morphological assessment of immunoreactivity on regional lymph nodes of patients with carcinoma of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 140, 919-924, 1975

73. YU, H.: T he prognostic value of axillary lymph gland sinus histiocytosis in female mammary carcinoma. Chin. med. 92, (engl.) 353-359, 1979

An dieser Stelle möchte ich Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr.med F.F.Bachmann für die Themenstellung, seine Unterstützung und das rege Interesse bei der Fertigstellung meiner Arbeit danken.

Ebenso bedanke ich mich für die stilistische Überarbeitung dieser Arbeit bei Frau Dr. med. Julia Geppert.

Mein Dank gilt auch Herrn Anton Paschek für die mathematische Hilfestellung und Beratung.

Lebenslauf

Am 2. 11. 1940 wurde ich, Zbigniew Pawlowski, als Sohn des Kaufmanns Konstantyn Pawlowski und seiner Ehefrau Helena geb. v. Kostecki in Chelm/Polen geboren.
Nach der Einschulung in die Volksschule Chelm im Jahre 1947 wechselte ich im Jahr 1954 auf das humanistische Gymnasium in Chelm, wo ich 1958 das Abitur bestand.
Im Wintersemester 1958 begann ich das Studium für Humanmedizin an der Medizinischen Akademie in Lublin, wo ich auch am 5. 5. 1964 das Staatsexamen bestand.
Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Krankenhaus Tomaszow.
Die Approbation als Arzt erhielt ich am 1. 7. 1966.
Ich arbeitete dann in der Zeit von 1966 bis 1971 am Krankenhaus Rzeszów zuerst als Assistenzarzt, später als Facharzt für Pathologie.
In der Zeit von 1972 bis 1976 leitete ich das Anatomisch-Pathologische Institut des Krankenhauses in Thorn.
Seit dem 1. 11. 1976 arbeite ich als Facharzt für Pathologie am Pathologischen Institut des Kreiskrankenhauses Reutlingen bis zum heutigen Tag.
Am 21. 12. 1977 erhielt ich die deutsche Facharztanerkennung für Pathologie durch die Ärztekammer Südwürttemberg-Hohenzollern in Tübingen. Am 1. 10. 1977 wurde ich zum Oberarzt bestellt.